

# コスタイベ筋注用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seika ファルマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本剤（ARCT-154）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）の予防を目的として米国 Arcturus Therapeutics 社（Arcturus 社）によって開発された国内初のレプリコンワクチン（自己増幅型 mRNA ワクチン）である。

ベネズエラ馬脳炎ウイルス（VEEV）の mRNA の構造タンパク質をコードする RNA を、SARS-CoV-2（G クレード）の完全長 S タンパク質（D614G 変異）をコードする RNA に置き換えている。この mRNA を脂質ナノ粒子（LNP）で製剤化している（以下、LUNAR<sup>\*</sup>-COVID19 プラットフォーム）。

LUNAR<sup>\*</sup>-COVID19 プラットフォームにより、B.1 変異株にみられる D614G 変異 S タンパク質を抗原とする ARCT-154 のほか、起源株 S タンパク質をコードする ARCT-021、及び B.1.351 変異（ベータ）の S タンパク質をコードする ARCT-165 についても開発が行われた。ARCT-021 は本プラットフォームの第一世代ワクチンとして位置付けられ、非臨床評価と早期の臨床試験は主に ARCT-021 で実施された。

本プラットフォームを用いたワクチンから産生される VEEV 由来レプリカーゼは SARS-CoV-2 の S タンパク質の mRNA を持続的に発現させ、筋肉内での S タンパク質の発現量増加と発現時間を延長させる役割を持つ。マウスを用いた非臨床試験より、産生された S タンパク質は、筋肉内でおおむね 8 日目まで増加し、その後時間の経過とともに減少し、消失することが確認されている。また、レプリカーゼによる mRNA の増加に伴い発現する S タンパク質が増加し、T 細胞および B 細胞記憶を伴う抗原特異的 CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞の産生、並びに抗体応答が誘導されることを確認している。さらに、同一の S タンパク質をコードする非自己増幅型 mRNA ワクチン（従来型）とレプリコンワクチンを同じ量投与した際のマウスにおける抗体応答を比較すると、レプリコンワクチンによる S タンパク質に対する抗体は、従来型より高濃度に検出され、さらに長期間にわたることが確認されている。

SARS-CoV-2 宿主細胞感染は、宿主細胞の膜貫通型 S タンパク質 angiotensin-converting enzyme 2（ACE2）受容体への付着と、それに続く宿主細胞膜との融合によって媒介される。したがって、この S タンパク質を認識する抗体応答は、ウイルスが宿主細胞に侵入するのを防ぎ、それによってワクチン被接種者が SARS-CoV-2 に接触した場合の COVID-19 の発症を防ぐと考えられる。

ARCT-021 は、シンガポールの健康成人被験者を対象とした ARCT-021-01 試験（第 I/II 相試験）、同試験の参加者を対象とした ARCT-021-02 試験（非盲検エクステンション試験）、並びに米国及びシンガポールでの ARCT-021-04 試験（第 II 相試験）で初回免疫に対する評価が行われた。

ベトナムで実施中の ARCT-154-01 試験（第 I/II/III 相試験）では、本剤の初回免疫に対する評価が行われている。18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象とした P1/P2/P3a パートで、本剤の 2 回接種により健康成人及び高齢者での忍容性が確認され、中和抗体応答率 94.1%、中和抗体価の上昇が認められた。さらに、P3b パートでは、2 回目接種 7 日後から 63 日後の期間の COVID-19 発症予防率〔95%信頼区間（CI）〕及び重症化予防率（95%CI）はそれぞれ 56.6%（48.7%～63.3%）、95.3%（80.5%～98.9%）であることが確認されている。また、本剤の接種に起因するワクチン関連呼吸器疾患増強、心筋炎及び心膜炎の報告はなく、良好な安全性プロファイルが確認されている。

シンガポール、米国、南アフリカで実施中の ARCT-165-01 試験（第 I/II 相試験）では、ARCT-021、本剤及び ARCT-165 の 3 剤を対象に初回免疫、及び既承認 mRNA ワクチン（コミナティ筋注）で初回免疫された被験者への追加免疫の評価が行われている。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、上記臨床試験及び非臨床試験結果を踏まえ、国内既承認の mRNA COVID-19 ワクチンで初回免疫及びコミナティで追加免疫（1 回）を完了した被験者を対象に、本剤

を追加接種したときの免疫原性についてコミナティ（1価：起源株）に対する非劣性を検証すること及び安全性を確認することを目的として、ARCT-154-J01 試験（国内第 III 相試験）を開始した。2022 年 12 月から 2023 年 2 月にかけて 828 名の被験者が登録され、試験を継続中である。2023 年 5 月に行われた第 1 回目中間集計では、主要評価項目である Day 29 における SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体価の幾何平均値及び中和抗体応答率のいずれにおいても、ARCT-154 のコミナティに対する非劣性が検証された。中和抗体価の幾何平均値 (95%CI) は ARCT-154 群で 5640.7 (4321.2~7363.2)、コミナティ群で 3933.6 (2993.4~5169.1) であり、幾何平均比 (95%CI) は 1.434 (1.265~1.626) であった。また中和抗体応答率 (95%CI) は ARCT-154 群で 65.2% (60.2%~69.9%)、コミナティ群で 51.6% (46.4%~56.8%) であり、中和抗体応答率の差 (95%CI) は 13.6% (6.8%~20.5%) であった。ARCT-154 群の特定有害事象の発現頻度はコミナティ群と同程度であった。

以上の開発プログラム全体から得られた有効性、免疫原性、安全性のデータを考慮すると、本剤は初回免疫及び追加免疫を目的に投与した場合に安全かつ有効であることが示され、好ましいリスク・ベネフィットバランスを有すると考えられたため、初回免疫及び追加免疫を対象とした本承認申請を行うこととした。

### 1.5.2 予定する効能・効果、用法・用量

臨床試験により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから表 1.5.2-1 に示す効能・効果、用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.2-1 効能・効果、用法・用量

販売名	コスタイベ筋注用
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防
用法・用量	本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。 初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

### 1.5.3 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- 1) ██████████ 相談 (██████) (受付日 令和 █年 █月 █日 : 受付番号 ██████████)
- 2) ██████████ 相談 (██████) (受付日 令和 █年 █月 █日 : 受付番号 ██████████)
- 3) ██████████ 相談 (██████) (受付日 令和 █年 █月 █日 : 受付番号 ██████████)
- 4) ██████████ 相談 (██████) (受付日 令和 █年 █月 █日 : 受付番号 ██████████)
- 5) ██████████ 相談 (██████) (受付日 令和 █年 █月 █日 : 受付番号 ██████████)

## 1.5.4 開発の経緯図

表 1.5.4-1 開発の経緯図 &lt;品質・非臨床&gt;

試験項目		資料
品質	CMC 開発	3.2
薬理	効力を裏付ける試験	4.2.1.1
	副次的薬理試験	4.2.1.2
	安全性薬理試験	4.2.3.2
薬物	分布	4.2.2.3
動態	代謝	4.2.2.4
毒性	反復投与毒性	4.2.3.2
	in vitro 遺伝毒性	4.2.3.7.7
	in vivo 遺伝毒性	4.2.3.7.7
	生殖発生毒性試験	4.2.3.5.3

表 1.5.4-2 開発の経緯図 &lt;臨床&gt;

試験項目 (臨床)		資料
国内	第 III 相試験 (ARCT-154-J01)	5.3.5.1-04
海外	第 I/II 相試験 (ARCT-021-01)	5.3.5.1-02
	第 II 相試験 (ARCT-021-02)	5.3.5.2-01
	第 II 相試験 (ARCT-021-04)	5.3.5.1-03
	第 I/II/III 相試験 (ARCT-154-01)	5.3.5.1-01
	第 I/II 相試験 (ARCT-165-01)	5.3.5.1-05

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における使用状況

本剤はいずれの国においても発売されていないが、2021年12月にベトナムに緊急使用許可申請している。しかし、緊急使用許可申請については現時点（2023年7月）で進捗はなく、承認時期も不明である。2023年■月に欧州にて、SARS-CoV-2による感染症の予防（初回免疫）を適応として、本剤の承認申請がされ、2023年■月に追加免疫のデータを追加提出している。

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンであるコミナティ筋注及びスパイクバックス筋注の一覧を表 1.7-1に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	コスタイベ筋注用 (申請品目)	コミナティ筋注	スパイクバックス筋注
一般的名称	コロナウイルス（SARS-CoV-2） RNA ワクチン (有効成分：ザボメラン)	コロナウイルス（SARS-CoV-2） RNA ワクチン (有効成分：トジナメラン)	コロナウイルス（SARS-CoV-2） RNA ワクチン (有効成分：エラソメラン)
会社名 (製造販売)	Meiji Seika ファルマ株式会社	ファイザー株式会社	モデルナ・ジャパン株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防
添付文書改訂 年月	-	2023 年 8 月	2023 年 9 月

\*\*2023年8月改訂（第22版）

\*2023年6月改訂

貯 法：-90～-60℃

\*有効期間：24カ月

注意—特例承認医薬品

日本標準商品分類番号  
876313

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

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>コミナティ筋注  
(1価・起源株)承認番号 30300AMX00231  
販売開始 2021年2月

COMIRNATY intramuscular injection (Monovalent: Original)

本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## 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

## 3. 製法の概要及び組成・性状

## 3.1 製法の概要

SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードするDNAを鋳型として転写したRNAを精製し、脂質成分と混合する。

## 3.2 組成

販売名	コミナティ筋注
有効成分	トジナメラン
容量	0.45mL
含量	0.225mg
添加剤	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジール] ビス（ヘキサン-6,1-ジイル）ビス（2-ヘキシルデカン酸エステル） 3.23mg 2-[(ポリエチレングリコール)-2000]-N,N-ジテトラデシルアセトアミド 0.4mg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.7mg コレステロール 1.4mg 精製白糖 46mg 塩化ナトリウム 2.7mg 塩化カリウム 0.07mg リン酸水素ナトリウム二水和物 0.49mg リン酸二水素カリウム 0.07mg

## 3.3 製剤の性状

販売名	コミナティ筋注
pH	6.9～7.9
浸透圧比	約1.8（生理食塩液に対する比）
性状	本品は白濁した液である。

## 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

## 5. 効能又は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。

## 6. 用法及び用量

本剤を日局生理食塩液1.8mLにて希釈する。

初回免疫の場合、1回0.3mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

追加免疫の場合、1回0.3mLを筋肉内に接種する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 7.1 初回免疫

## 7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

## 7.1.2 接種間隔

1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

## 7.1.3 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

## 7.2 追加免疫

## 7.2.1 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

## 7.2.2 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ヵ月経過した後に接種することができる。

## 7.2.3 本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

## 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」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を行い、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として失神があらわれることがある。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。

## 9. 特定の背景を有する者に関する注意

### 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挫傷があらわれることがある。

#### 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

本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

#### 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

#### 9.1.4 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]

### 9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

### 9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

### 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。

### 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。ヒト母乳中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

### 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。

## 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。

### 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]

### 11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (85.6%) <sup>a)</sup> 、腫脹 (10.3%) <sup>a)</sup> 、発赤・紅斑 <sup>a)</sup>		そう痒感、熱感、内出血、浮腫	
精神神経系	頭痛 (59.4%) <sup>a)</sup>		浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺	錯感覚、感覚鈍麻
消化器	下痢 (14.8%) <sup>a)</sup>	嘔吐 <sup>a)</sup>	悪心、食欲減退	
呼吸器			口腔咽頭痛、鼻閉	
筋・骨格系	筋肉痛 (38.8%) <sup>a)</sup> 、関節痛 (23.0%) <sup>a)</sup>		四肢痛、背部痛	
皮膚			多汗症、発疹、寝汗	
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症 (発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、顔面腫脹等)
その他	疲労 (66.0%) <sup>a)</sup> 、悪寒 (36.0%) <sup>a)</sup> 、発熱 (16.8%) <sup>a)</sup>	疼痛	倦怠感、無力症、インフルエンザ様症状	

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

注) 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591001試験) 第Ⅱ/Ⅲ相パート及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (C4591005試験) の2回接種に関するデータより集計

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 14.1.1 保存方法

##### (1) 冷凍保存

本剤は-90～-60℃から-25～-15℃に移し、-25～-15℃で最長14日間保存することができる。なお1回に限り、再度-90～-60℃に戻し保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

##### (2) 冷蔵保存

本剤を冷蔵庫 (2～8℃) で解凍する場合は、2～8℃で1ヵ月間保存することができる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用すること。

#### 14.1.2 解凍方法

(1) 室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を2時間以内に行うこと。

(2) 解凍の際は、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。

(3) 解凍後は再冷凍しないこと。

#### 14.1.3 希釈方法

(1) 希釈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) 本剤のバイアルに日局生理食塩液1.8mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和すること。振り混ぜないこと。

(4) 希釈前の液は白色の微粒子を含むことがある。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しないこと。

(5) 希釈後の液は6回接種分 (1回0.3mL) を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、6回分を採取することができる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、6回目の接種分を採取できないことがある。1回0.3mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。

(6) 希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用すること。

希釈後6時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。

(7) 希釈後保存の際には、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 室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子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 通常、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。

14.2.3 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、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、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。

## 15. その他の注意

### 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。初回免疫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>1)</sup>。[8.6、11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後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、初回免疫として本剤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>2)</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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ／Ⅲ相パート

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19～23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て、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。さらに、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者に本剤30μgを1回接種したときの免疫原性及び安全性も検討した。

(1) 16歳以上の参加者

36523例（本剤接種群：18198例、プラセボ接種群：18325例）を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 [ワクチン有効性1 (VE1)]」を評価した。40137例（本剤接種群：19965例、プラセボ接種群：20172例）を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 (VE2)」を評価した。解析結果は表1のとおりであった<sup>3)</sup>。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症確定例数	ワクチン有効性
				[95%信頼区間] (%)
VE1 <sup>a)</sup>	本剤接種群	18198	8	95.0 [90.3, 97.6]
	プラセボ接種群	18325	162	
VE2 <sup>a)</sup>	本剤接種群	19965	9	94.6 [89.9, 97.3]
	プラセボ接種群	20172	169	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ57日と55日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5% (35248例)と96.3% (38665例)、24～42日間の参加者は3.5% (1275例)と3.7% (1472例)であった<sup>1)</sup>

16歳以上の43448例（本剤接種群：21720例、プラセボ接種群：21728例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。一部の参加者（解析対象例数：1回目接種後8183例、2回目接種後7507例）で治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価した。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表2のとおりであった<sup>3)</sup>。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他の全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は1日（中央値）であった<sup>4)</sup>。

表2 主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>b)</sup>	評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>b)</sup>
注射部位疼痛	1	4093	3186 (77.8)	28 (0.7)	4090	488 (11.9)	2 (0.0)
	2	3758	2730 (72.6)	33 (0.9)	3749	372 (9.9)	0 (—)
疲労	1	4093	1700 (41.5)	35 (0.9)	4090	1172 (28.7)	14 (0.3)
	2	3758	2086 (55.5)	143 (3.8)	3749	756 (20.2)	16 (0.4)
頭痛	1	4093	1413 (34.5)	25 (0.6)	4090	1100 (26.9)	22 (0.5)
	2	3758	1732 (46.1)	76 (2.0)	3749	735 (19.6)	19 (0.5)
筋肉痛	1	4093	738 (18.0)	14 (0.3)	4090	398 (9.7)	5 (0.1)
	2	3758	1260 (33.5)	63 (1.7)	3749	260 (6.9)	4 (0.1)
悪寒	1	4093	434 (10.6)	9 (0.2)	4090	203 (5.0)	3 (0.1)
	2	3758	1114 (29.6)	62 (1.6)	3749	125 (3.3)	0 (—)
関節痛	1	4093	406 (9.9)	7 (0.2)	4090	247 (6.0)	1 (0.0)
	2	3758	772 (20.5)	27 (0.7)	3749	170 (4.5)	5 (0.1)
発熱 <sup>c)</sup>	1	4093	111 (2.7)	8 (0.2)	4090	27 (0.7)	7 (0.2)
	2	3758	512 (13.6)	32 (0.9)	3749	14 (0.4)	3 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数  
 b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象  
 c) 38.0℃以上、38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

(2) 12～15歳の参加者

12～15歳の参加者における有効性を追加で評価した。1983例（本剤接種群：1005例、プラセボ接種群：978例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 [ワクチン有効性1 (VE1)]」を、2229例（本剤接種群：1119例、プラセボ接種群：1110例）を対象に「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 (VE2)」を評価した。解析結果は表3のとおりであった。

表3 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症確定例数	ワクチン有効性
				[95%信頼区間] (%)
VE1 <sup>a)</sup>	本剤接種群	1005	0	100.0 [75.3, 100.0]
	プラセボ接種群	978	16	
VE2 <sup>a)</sup>	本剤接種群	1119	0	100.0 [78.1, 100.0]
	プラセボ接種群	1110	18	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はいずれも62日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～38日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は95.9% (1902例)と95.8% (2136例)、24～38日間の参加者は4.1% (81例)と4.2% (93例)であった

2つの年齢群から無作為に抽出したSARS-CoV-2感染歴がない360例（12～15歳群：190例、16～25歳群：170例）を対象に、副次免疫原性評価項目として本剤2回目接種後1ヶ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価を評価した結果、表4のとおり12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。

表4 12～15歳群の16～25歳群に対するSARS-CoV-2血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比

測定例数	12～15歳群		16～25歳群		GMR [両側95%信頼区間] <sup>b)</sup>
	GMT [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup> (2回目接種後1ヶ月)	測定例数	GMT [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup> (2回目接種後1ヶ月)	測定例数	
190	1239.5 [1095.5, 1402.5]	170	705.1 [621.4, 800.2]		1.76 [1.47, 2.10]

GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均抗体価  
 a) 抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた  
 b) 非劣性マージン：GMR（12～15歳/16～25歳）の両側95%信頼区間下限>0.67

12～15歳の2260例（本剤接種群：1131例、プラセボ接種群：1129例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価した。主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）は表5のとおりであった。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は2日（中央値）であった。その他の全身性の事象は2～3日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった<sup>4)</sup>。

表5 主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>b)</sup>	評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>b)</sup>
注射部位疼痛	1	1127	971 (86.2)	11 (1.0)	1127	263 (23.3)	0 (0.0)
	2	1097	866 (78.9)	7 (0.6)	1078	193 (17.9)	0 (0.0)
疲労	1	1127	677 (60.1)	15 (1.3)	1127	457 (40.6)	8 (0.7)
	2	1097	726 (66.2)	26 (2.4)	1078	264 (24.5)	4 (0.4)
頭痛	1	1127	623 (55.3)	11 (1.0)	1127	396 (35.1)	9 (0.8)
	2	1097	708 (64.5)	22 (2.0)	1078	263 (24.4)	1 (0.1)
筋肉痛	1	1127	272 (24.1)	2 (0.2)	1127	148 (13.1)	0 (0.0)
	2	1097	355 (32.4)	6 (0.5)	1078	90 (8.3)	2 (0.2)
悪寒	1	1127	311 (27.6)	5 (0.4)	1127	109 (9.7)	2 (0.2)
	2	1097	455 (41.5)	20 (1.8)	1078	73 (6.8)	0 (0.0)
関節痛	1	1127	109 (9.7)	1 (0.1)	1127	77 (6.8)	0 (0.0)
	2	1097	173 (15.8)	4 (0.4)	1078	51 (4.7)	0 (0.0)
発熱 <sup>c)</sup>	1	1127	114 (10.1)	11 (1.0)	1127	12 (1.1)	2 (0.2)
	2	1097	215 (19.6)	25 (2.3)	1078	7 (0.6)	1 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数  
 b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象  
 c) 38.0℃以上、38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

(3) フォローアップ解析 (12歳以上の参加者、2021年3月13日データカットオフ)

42094例 (本剤接種群: 20998例、プラセボ接種群: 21096例) 及び44486例 (本剤接種群: 22166例、プラセボ接種群: 22320例) を対象にそれぞれVE1及びVE2のフォローアップ解析を行った。解析結果は表6のとおりであった<sup>4)</sup>。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性 (2021年3月13日データカットオフ)

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症確定例数	ワクチン有効性
				[95%信頼区間] (%)
VE1 <sup>a)</sup>	本剤接種群	20998	77	91.3 [89.0, 93.2]
	プラセボ接種群	21096	850	
VE2 <sup>a)</sup>	本剤接種群	22166	81	91.1 [88.8, 93.0]
	プラセボ接種群	22320	873	

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間 (中央値) はいずれも118日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19~42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19~23日間の参加者は96.2% (40515例) と96.1% (42739例)、24~42日間の参加者は3.8% (1579例) と3.9% (1747例) であった<sup>1)</sup>

(4) 追加免疫 (本剤3回目接種)

本試験で本剤30μgを2回目接種済みの18~55歳の参加者306例に、2回目接種から5~7ヵ月後に本剤30μgを1回接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。

SARS-CoV-2感染歴がない210例を対象に、本剤3回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価を評価した結果、表7のとおり本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価に対する非劣性が示された。

表7 3回目接種後1ヵ月の2回目接種後1ヵ月に対するSARS-CoV-2血清中和抗体価 (50%中和抗体価) の幾何平均比

測定例数	GMT [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup>		GMR [両側97.5%信頼区間] <sup>b)</sup>
	3回目接種後1ヵ月	2回目接種後1ヵ月	
210	2476.4 [2210.1, 2774.9]	753.7 [658.2, 863.1]	3.29 [2.76, 3.91]

GMR: 幾何平均比、GMT: 幾何平均抗体価

a) 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

b) 非劣性の成功基準: GMR (3回目接種後1ヵ月/2回目接種後1ヵ月) の両側97.5%信頼区間下限>0.67及びGMR点推定値≥0.8

18~55歳の参加者306例を対象に本剤3回目接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価した。主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は表8のとおりであった。注射部位疼痛は接種当日 (中央値) に発現し、持続期間は2日 (中央値) であった。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1~2日 (中央値) であった。リンパ節症は接種当日~4日目に発現し、大部分が5日以内に回復した<sup>5)</sup>。

表8 主な副反応の発現状況 (本剤3回目接種後)

	接種回数	発現例数 (発現割合 [%])		
		評価例数 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>b)</sup>
注射部位疼痛	3	289	240 (83.0)	1 (0.3)
疲労	3	289	184 (63.7)	13 (4.5)
頭痛	3	289	140 (48.4)	3 (1.0)
筋肉痛	3	289	113 (39.1)	4 (1.4)
悪寒	3	289	84 (29.1)	3 (1.0)
関節痛	3	289	73 (25.3)	1 (0.3)
発熱 <sup>c)</sup>	3	289	25 (8.7)	1 (0.3)
リンパ節症 <sup>d)</sup>	3	306	16 (5.2)	1 (0.3)

a) 電子日誌により評価した例数 (リンパ節症を除く)

b) 重症度が「高度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

c) 38.0℃以上、38.9℃を超えた場合に、重症度が高度 (Grade 3) 以上とした

d) 「重度 (試験参加者の通常の機能を顕著に妨げる)」以上の場合に、重症度が高度 (Grade 3) 以上とした

17.1.2 国内第I/II相試験 (G4591005試験)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上85歳以下の日本人健康成人を対象に、本剤30μgを19~23日間隔で2回接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的として、プラセボ対照試験を実施した。

156例 (本剤接種群: 116例、プラセボ接種群: 40例) を対象に免疫原性を評価し、2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価は表9のとおりであった。

表9 2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価 (50%中和抗体価)

	測定例数	GMT [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup> (2回目接種後1ヵ月)	GMR [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup> (2回目接種後1ヵ月/1回目接種前)
本剤接種群	116	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
	94	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
プラセボ接種群	40	10.6 [9.8, 11.4]	1.1 [1.0, 1.1]

GMR: 幾何平均上昇倍率、GMT: 幾何平均抗体価

a) 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

160例 (本剤接種群: 119例、プラセボ接種群: 41例) を対象に本剤接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は表10のとおりであった。注射部位疼痛は接種当日から翌日 (中央値) の間に発現し、持続期間は2日 (中央値) であった。その他の全身性の事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1日 (中央値) であった<sup>6)</sup>。

表10 主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数 (発現割合 [%])			
		本剤接種群		プラセボ接種群	
		事象全体	Grade 3以上 <sup>a)</sup>	事象全体	Grade 3以上 <sup>a)</sup>
注射部位疼痛	1	103 (86.6)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (-)
	2	92 (79.3)	2 (1.7)	0 (-)	0 (-)
疲労	1	48 (40.3)	1 (0.8)	4 (9.8)	0 (-)
	2	70 (60.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	0 (-)
頭痛	1	39 (32.8)	1 (0.8)	6 (14.6)	0 (-)
	2	51 (44.0)	2 (1.7)	5 (12.2)	0 (-)
筋肉痛	1	17 (14.3)	0 (-)	1 (2.4)	0 (-)
	2	19 (16.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
悪寒	1	30 (25.2)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (-)
	2	53 (45.7)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (-)
関節痛	1	17 (14.3)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (-)
	2	29 (25.0)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)
発熱 <sup>b)</sup>	1	17 (14.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	2	38 (32.8)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)

a) 重症度が「高度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

b) 37.5℃以上、38.9℃を超えた場合に、重症度が高度 (Grade 3) 以上とした

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャーRNA (mRNA) は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性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ている。

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、副作用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。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の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。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

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。

## 22. 包装

195バイアル（紫キャップ）

## 23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 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
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年2月14日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.3、2.5.5.5、2.5.5.7、2.7.6.3）
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）補助資料
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年11月11日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.2、2.5.5.2、2.7.6.1）
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（C4591005試験）補助資料

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

新型コロナワクチン専用ダイヤル 0120-146-744

FAX 03-3379-3053

## 25. 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）。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

### 26.2 技術提携

**BIONTECH**

\*\*2023年9月改訂(第19版)  
\*2023年8月改訂(第18版、用量変更)

注意-特例承認医薬品

日本標準商品分類番号  
876313

ウイルスワクチン類

\*生物学的製剤基準

貯法: -20±5℃

\*\*有効期間: 12ヵ月

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン

## スパイクバックス® 筋注

(1価:起源株)

Spikevax® Intramuscular Injection

(Monovalent:Original)

承認番号	30300AMX00461
販売開始	2021年5月

劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集中である。  
本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

### 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[8.3、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

### 3. 製法の概要及び組成・性状

#### 3.1 製法の概要

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型DNAを用いて転写したRNAを精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。

#### 3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクバックス筋注	
有効成分	エラソメラン	0.10mg
添加剤	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル(SM-102)	1.075mg
	コレステロール	0.47mg
	1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)	0.275mg
	1, 2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG)	0.115mg
	トロメタモール	0.305mg
	トロメタモール塩酸塩	1.175mg
	水酢酸	0.0425mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.195mg
	精製白糖	43.5mg

#### 3.3 製剤の性状

販売名	スパイクバックス筋注	
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液であり、白色又は半透明の目的物質由来の粒子を認めることがある。	
pH	7.0~8.0	
浸透圧比	0.9~1.3(生理食塩液に対する比)	

### 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

### 5. 効能又は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。

### \*6. 用法及び用量

(12歳以上の者)

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

追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。

(6歳以上12歳未満の者)

初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.1 初回免疫

##### \*7.1.1 接種対象者

6歳以上の者

##### 7.1.2 接種間隔

1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

##### 7.1.3 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

#### 7.2 追加免疫

##### 7.2.1 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

##### 7.2.2 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ヵ月経過した後に接種することができる。

##### \*7.2.3 本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」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 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、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1 参照]

8.4 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]

\*8.5 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。

8.6 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、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常

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。

8.7 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として失神があらわれることがある。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。

8.8 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。

## 9. 特定の背景を有する者に関する注意

### 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には、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 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

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

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

#### 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

[8.3、9.1.6、11.1.1 参照]

#### 9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

#### 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

[8.3、9.1.4、11.1.1 参照]

### 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]

### 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]

### 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。

### 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。

### \*9.7 小児等

6歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

接種に当たっては、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。

## 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。

### 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、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

#### 11.1.2 心筋炎、心膜炎(頻度不明)

[8.4、15.1.1、15.1.2 参照]

### \*11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛(92.2%) <sup>a)</sup> 、腫脹・硬結(15.8%) <sup>a)</sup> 、発赤・紅斑(12.7%) <sup>a)</sup> 、遅発性反応(疼痛、腫脹、紅斑等) <sup>b)</sup>	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	頭痛(62.0%) <sup>a)</sup>		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐(22.3%) <sup>a)</sup>		
筋・骨格系	筋肉痛(52.2%) <sup>a)</sup> 、関節痛(37.5%) <sup>a)</sup>		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症(21.8%) <sup>a)、c)</sup>		
その他	疲労(67.4%) <sup>a)</sup> 、悪寒(40.3%) <sup>a)</sup> 、発熱(15.2%) <sup>a)</sup>	顔面腫脹	

a)臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

b)接種後7日以降に認められることがある

c)注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に、遮光して冷蔵庫(2~8℃)又は常温(15~25℃)で解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して2~8℃で最長30日間、8~25℃で最長24時間保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

\*14.1.5 本剤の1バイアルには1回の接種用量0.5mLとして10回接種分、1回の接種用量0.25mLとして20回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを20回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。また、栓への20回を超える穿刺は行わないこと。

14.1.6 使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.7 吸引の前に容器を静かに回し、混和すること。振り混ぜないこと。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引すること。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.9 一度針を刺したバイアルは、遮光して2~25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄すること。

### 14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

## 15. その他の注意

### 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。初回免疫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>1)</sup>。[8.4、11.1.2 参照]

15.1.2 接種開始後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、初回免疫として本剤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>2)</sup>。[8.4、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。

15.1.4 海外において、本剤接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 海外第Ⅲ相試験(初回免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤100µg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は196例、集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。解析結果は表1のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間(中央値)はそれぞれ49日と64日であった<sup>3)</sup>。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	本剤群		プラセボ群		VE (%) [信頼区間] <sup>a)</sup>
	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
中間解析	13934	5	13883	90	94.5[81.8, 98.3]
主要解析	14134	11	14073	185	94.1[89.3, 96.8]

COVID-19確定例：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例  
VEの解析には接種間隔21～42日間の被験者が含まれ、そのうち接種間隔が25～35日間の被験者が中間解析では93.0%(25861例)、主要解析では97.7%(27567例)であった。

a) 投与群を共変量とし、年齢とCOVID-19重症化リスク(18～64歳かつ重症化リスク因子なし、18～64歳かつ重症化リスク因子あり、65歳以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出。中間解析は99.1%信頼区間、主要解析は95%信頼区間。

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した30351例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表2のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった<sup>3)</sup>。

表2 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目				
	本剤群 n(%)		プラセボ群 n(%)		本剤群 n(%)		プラセボ群 n(%)		
	評価 例数	全体 n(%)	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体 n(%)	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体 n(%)	
注射部位 疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)
発熱 <sup>b)</sup>	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)

n=発現例数

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) 口腔内体温が38℃以上。39℃以上をグレード3以上とした。

### 17.1.2 国内第 I / II 相試験(初回免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I / II 相臨床試験を実施し、本剤100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値(GMT)、幾何平均増加倍率(GMFR)及び抗体陽転率(SCR)が検討された。結果は表3のとおりであった<sup>4)</sup>。

表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] <sup>a)</sup>	
本剤群	全年齢	147	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	98	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		
				n	% [両側95%CI] <sup>a)</sup>	
本剤群	全年齢	146	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]
	20～64歳	97	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]
	65歳以上	49	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49	100 [92.7, 100.0]
プラセボ群	全年齢	49	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0	0 [0.0, 7.3]

N=評価例数、n=抗体陽転例数

CI：信頼区間、GMT：幾何平均値、GMFR：幾何平均増加倍率、SCR：抗体陽転率

a) 抗体価が検出限界(LOD)又は定量下限(LLOQ)未満からLOD又はLLOQ以上へ変化した被験者の割合、又は、ベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した200例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表4のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった<sup>4)</sup>。

表4 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群(N=150) n(%)		プラセボ群(N=50) n(%)		本剤群(N=147) n(%)		プラセボ群(N=50) n(%)	
	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>
注射部位 疼痛	124 (82.7)	2 (1.3)	3 (6.0)	0	125 (85.0)	6 (4.1)	1 (2.0)	0
頭痛	20 (13.3)	0	0	0	70 (47.6)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
疲労	28 (18.7)	0	5 (10.0)	0	93 (63.3)	26 (17.7)	4 (8.0)	0
筋肉痛	56 (37.3)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	73 (49.7)	10 (6.8)	5 (10.0)	0
関節痛	12 (8.0)	0	0	0	47 (32.0)	11 (7.5)	0	0
悪寒	8 (5.3)	0	1 (2.0)	0	74 (50.3)	7 (4.8)	0	0
発熱 <sup>b)</sup>	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	8 (5.4)	0	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

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) 口腔内体温が38℃以上。39℃以上を重症度が「重度(グレード3)以上」とした。

### 17.1.3 海外第 II / III 相試験(初回免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 II / III 相試験を実施し、本剤100 μg又はプラセボを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群2489例及びプラセボ群1243例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤群の340例を対象に評価し、17.1.1海外第 III 相試験の本剤群のうち18～25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表5のとおりであり、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された<sup>5)</sup>。

表5 2回目接種28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)及び中和抗体応答率

年齢	12～17歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] <sup>b,c)</sup> (12～17歳vs 18～25歳)
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和 抗体価	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	0.2 [-1.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b) 臨床試験(17.1.3海外第 II / III 相試験、17.1.1海外第 III 相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67(GMR(12～17歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。

d) 抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合

e) 非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(12～17歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表6のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間(中央値)は53日であった<sup>3)</sup>。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

解析対象 (例)	本剤群		プラセボ群		VE (%) [両側95%CI]
	COVID-19 確定例 (例)	COVID-19 確定例 (例)	COVID-19 確定例 (例)	COVID-19 確定例 (例)	
2139	0	1042	4	100	[28.9, NE]

NE：評価不能、CI：信頼区間

COVID-19確定例：RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3726例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表7のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった<sup>5)</sup>。

表7 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n(%)			プラセボ群 n(%)			本剤群 n(%)			プラセボ群 n(%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>
注射部位疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238 (34.8)	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478 (92.4)	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220 (30.3)	370 (30.3)	3 (0.2)
腫脹・硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238 (1.0)	12 (1.0)	0	2478 (20.5)	509 (20.5)	56 (2.3)	1220 (1.0)	12 (1.0)	0
リンパ節症	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238 (8.2)	101 (8.2)	0	2477 (21.0)	519 (21.0)	7 (0.3)	1220 (5.0)	61 (5.0)	0
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238 (38.5)	477 (38.5)	17 (1.4)	2478 (70.2)	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220 (30.3)	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238 (36.6)	453 (36.6)	18 (1.5)	2478 (67.8)	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220 (28.9)	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238 (16.6)	205 (16.6)	10 (0.8)	2477 (46.6)	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220 (12.5)	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238 (11.6)	143 (11.6)	5 (0.4)	2477 (28.9)	716 (28.9)	57 (2.3)	1220 (9.3)	113 (9.3)	2 (0.2)
悪心・嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238 (8.9)	110 (8.9)	0	2477 (23.9)	591 (23.9)	3 (0.1)	1220 (8.7)	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238 (11.1)	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477 (43.0)	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220 (8.0)	97 (8.0)	0

n=発現例数

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

\*17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(初回免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の6～11歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検のⅡ/Ⅲ相試験を実施し、本剤50 $\mu$ g又はプラセボを4週間隔で2回筋内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群3012例及びプラセボ群1004例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受け、ベースライン及び2回目接種後の抗体評価を行った本剤群の320例を対象に評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18～25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表8のとおりであり、6～11歳の18～25歳に対する非劣性が確認された<sup>6)</sup>。

表8 2回目接種28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)及び中和抗体応答率

年齢	6～11歳		18～25歳		GMR [両側95%CI] <sup>b,c)</sup> (6～11歳vs 18～25歳)
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
血清中和抗体価	319	1610.203 [1456.589, 1780.017]	295	1299.855 [1171.156, 1442.696]	1.239 [1.072, 1.432]
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N 313/316	% 99.1 [97.3, 99.8]	n/N 292/295	% 99.0 [97.1, 99.8]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup> 0.1 [-1.9, 2.1]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI: 信頼区間、GLSM: 幾何最小二乗平均、GMR: 幾何平均比

a)抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。定量上限(ULOQ)を超える値は、実際の値が入りできない場合にはULOQに置き換えられた。

b)臨床試験(17.1.4海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

c)非劣性マージンは0.67(GMR(6～11歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $\geq 0.8$ とされた。

d)抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者又はベースラインがLLOQ以上の時には、4倍以上の上昇がみられた被験者の割合

e)非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(6～11歳-18～25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $> -5\%$ とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性(VE)は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表9のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間(中央値)は51.0日であった<sup>6)</sup>。

表9 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

解析対象 (例)	本剤群		プラセボ群		VE(%) [両側95%CI]
	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例 (例)	解析対象 (例)	
2644	3	853	3	3	69.0 [-131.4, 95.8]

NE: 評価不能、CI: 信頼区間

COVID-19確定例: RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状又は1つ以上の呼吸器症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から14日後以降に発症した症例

安全性は、治験薬を少なくとも1回接種した3997例で評価した。各接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、本剤群でいずれかの接種後に発現頻度が20%を超えた又はグレード4が複数例に発現した副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表10のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった<sup>6)</sup>。

表10 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n(%)			プラセボ群 n(%)			本剤群 n(%)			プラセボ群 n(%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>	評価 例数	全体	グレード 3以上 <sup>a)</sup>
注射部位疼痛	3004	2796 (93.1)	28 (0.9)	993 (46.8)	465 (46.8)	0	2988 (94.8)	2832 (94.8)	81 (2.7)	969 (49.5)	480 (2.2)	2 (0.2)
頭痛	3002	938 (31.2)	18 (0.6)	993 (30.8)	306 (30.8)	4 (0.4)	2986 (54.3)	1622 (54.3)	119 (4.0)	969 (28.4)	275 (8.8)	8 (0.8)
疲労	3002	1298 (43.2)	31 (1.0)	993 (33.6)	334 (33.6)	8 (0.8)	2986 (64.5)	1925 (64.5)	191 (6.4)	969 (34.6)	335 (8.8)	8 (0.8)
筋肉痛	3002	438 (14.6)	11 (0.4)	993 (9.7)	96 (9.7)	1 (0.1)	2986 (28.2)	843 (28.2)	71 (2.4)	969 (10.8)	105 (1.1)	1 (0.1)
悪心・嘔吐	3002	325 (10.8)	5 (0.2)	993 (10.8)	107 (10.8)	0	2986 (24.0)	716 (24.0)	19 (0.6)	969 (10.0)	97 (10.0)	0
悪寒	3002	309 (10.3)	3 (<0.1)	993 (6.7)	67 (6.7)	0	2986 (30.3)	904 (30.3)	19 (0.6)	969 (7.6)	74 (7.6)	0

n=発現例数

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

17.1.5 海外第Ⅱa相試験(追加免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤50 $\mu$ g<sup>a)</sup>又は100 $\mu$ gの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した<sup>b)</sup>。初回免疫として本剤100 $\mu$ gの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後(接種28日後)のシュドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の初回免疫後(2回目接種28日後)の成績と比較した。結果は表11のとおりであった<sup>7)</sup>。

\*初回免疫の承認用量は100 $\mu$ gである。

\*\*本試験の追加免疫後の免疫原性データについて、初回免疫時の2用量群を併合したデータを用いて、起源株に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験の初回免疫後の免疫原性データに対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を計画した。

表11 追加免疫時のシュドウイルスに対する血清中和抗体価(50%阻害希釈倍率)及び中和抗体応答率

血清中和抗体価	追加免疫後		初回免疫後		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> (追加免疫後vs 初回免疫後)
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
149	1802.426 [1548.020, 2098.643]	1053	1026.854 [967.880, 1089.420]	1.755 [1.496, 2.060]	
中和抗体 応答率 <sup>c)</sup>	n/N 131/149	% 87.9 [81.6, 92.7]	n/N 1033/1050	% 98.4 [97.4, 99.1]	抗体応答率の差 [両側95%CI] -10.5 [-16.7, -6.1]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI: 信頼区間、GLSM: 幾何最小二乗平均、GMR: 幾何平均比

a)抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。

b)臨床試験(17.1.5海外第Ⅱa相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験)を固定効果、年齢(65歳以上、65歳未満)を共変量としたANCOVA

c)抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

安全性は、初回免疫として本剤100 $\mu$ gの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表12のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった<sup>7)</sup>。

表12 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n(%)	グレード3以上 <sup>a)</sup> n(%)
注射部位疼痛	167	140(83.8)	6(3.6)
リンパ節症	167	34(20.4)	1(0.6)
頭痛	167	92(55.1)	2(1.2)
疲労	167	98(58.7)	7(4.2)
筋肉痛	167	82(49.1)	5(3.0)
関節痛	167	69(41.3)	5(3.0)
悪寒	167	59(35.3)	0

n=発現例数

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

### 17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(追加免疫)

初回免疫として本剤100 $\mu$ gの2回接種を完了した12~17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種し、ベースライン時及び追加免疫後の抗体評価を受けた372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の初回免疫後(2回目接種28日後)の成績と比較した。結果は表13のとおりであった<sup>5)</sup>。

表13 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

血清中和抗体濃度	12~17歳		18~25歳		GMR [両側95%CI] <sup>b,c)</sup> (12~17歳vs 18~25歳)
	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	N	GLSM <sup>a,b)</sup> [両側95%CI]	
257	7172.043 [6535.156, 7870.999]	294	1400.411 [1283.794, 1527.622]	5.121 [4.509, 5.817]	
中和抗体 応答率 <sup>d)</sup>	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI] <sup>e)</sup>
257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]	

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価が定量上限(ULOQ)超の場合、ULOQの値が用いられた。

b) 臨床試験(17.1.6海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験(18~25歳))を固定効果としたANCOVA

c) 非劣性マージンは0.67(GMR(12~17歳/18~25歳)の両側95%CI下限>0.67)と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が $\geq 0.8$ とされた。

d) ベースライン時(初回免疫前)の抗体価がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇が得られた場合と定義した。

e) 非劣性マージンは-10%(抗体応答率の差(12~17歳-18~25歳)の両側95%CI下限>-10%)と設定された。

安全性は、初回免疫として本剤100 $\mu$ gの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤50 $\mu$ gを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況(全体及びグレード3以上)は表14のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は2~3日であった<sup>5)</sup>。

表14 主な副反応の発現状況

	評価例数	全体 n(%)	グレード3以上 <sup>a)</sup> n(%)
注射部位疼痛	1294	1179(91.1)	38(2.9)
リンパ節症	1293	363(28.1)	3(0.2)
頭痛	1293	739(57.2)	28(2.2)
疲労	1293	759(58.7)	52(4.0)
筋肉痛	1293	523(40.4)	44(3.4)
関節痛	1293	311(24.1)	17(1.3)
悪寒	1293	396(30.6)	7(0.5)

n=発現例数

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたスクレオシド修飾メッセンジャーRNA(mRNA)を含有する。脂質ナノ粒子によりmRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を一過性に発現する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

## 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 現時点での知見に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。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の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。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

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。

### (初回免疫)

21.5 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、必要な対応を行うこと。

21.6 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して8ヵ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要がある場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

## 22. 包装

バイアル 5mL(赤キャップ)：10本

## 23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 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
- 3) 海外第Ⅲ相試験(P301試験)(2021年5月21日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(1501試験)(2021年5月21日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P203試験)(社内資料)
- \*6) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(P204試験)(社内資料)
- 7) 海外第Ⅱa相試験(P201試験)(社内資料)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

モデルナ・ジャパン株式会社 製品情報センター  
スパイクボックス(COVID-19ワクチンモデルナ)専用ダイヤル  
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号  
フリーダイヤル 0120-793-056  
受付時間 9：00~17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

## 25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない(薬価基準未収載)。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

モデルナ・ジャパン株式会社  
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

貯 法：-20±5℃

有効期間：18ヵ月

劇薬

処方箋医薬品<sup>注</sup>

## 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

KOSTAIVE intramuscular injection

承認番号	販売開始

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 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

## 3. 製法の概要及び組成・性状

## 3.1 製法の概要

SARS-CoV-2(起源株)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。

## 3.2 組成

有効成分 (1バイアル中)	ザボメラン 0.10mg
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)アザンジール]ジブチレート(ATX-126) 2.11mg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC) 0.44mg コレステロール 0.83mg 1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG) 0.21mg トロメタモール 2.42mg 塩化ナトリウム 2.92mg 精製白糖 180.0mg ソルビン酸カリウム 3.76mg 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 0.25mg

## 3.3 製剤の性状

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1.3

## 4. 効能・効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

## 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。

## 6. 用法・用量

本剤を日局生理食塩液10mLにて溶解する。  
初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。  
追加免疫として、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

## 7. 用法・用量に関連する注意

## 7.1 初回免疫

## 7.1.1 接種対象者

18歳以上の者

## 7.1.2 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

## 7.1.3 接種間隔

1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

## 7.2 追加免疫

## 7.2.1 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種

歴のある18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

## 7.2.2 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ヵ月経過した後に接種することができる。

- 7.2.3 コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」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。

## 9. 特定の背景を有する者に関する注意

## 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]
- 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]

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]

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。

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。

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。

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。

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。

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]

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(92.4%) <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
呼吸器			鼻漏
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(20.0%) <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 Ⅲbパート\_初回免疫)及び国内臨床試験(ARCT-154-J01試験\_追加免疫)で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、両試験で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。

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ヵ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ヵ月間以内に使用すること。

14.1.2 調製方法

- 溶解前に室温に戻しておくこと。
- 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。
- 本剤に日局生理食塩液10mLを注入する際は、複数回(少なくとも3回)に分けて注入すること。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。
- 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。
- 溶解後の液は16回接種分(1回0.5mL)を有する。16回を超えて採取しないこと。残量は廃棄すること。
- 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6時間以内に使用すること。6時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。
- 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。

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 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。
- 14.2.4 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。
- 14.2.5 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。

15. その他の注意

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。初回免疫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>1)</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、初回免疫として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>2)</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囲の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(ARCT-154-01試験)第Ⅲbパート(初回免疫)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の健康な参加者を対象に本剤を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て、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。本試験の第Ⅲbパートへの参加者15510例(本剤群7787例、プラセボ群7723例)に対して、主要評価項目であるCOVID-19確定例(2回目接種終了後7日以降2ヵ月後までの期間のCOVID-19発症)に基づくワクチンの有効性(VE)は、表1のとおりであった。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	本剤	プラセボ	VE% [両側95%信頼区間] <sup>a)</sup>
解析対象例数	7787	7723	56.6 [48.7, 63.3]
COVID-19 確定例数(%)	200(2.6)	440(5.7)	
総観測時間(人年)	1131.7	1100.6	

a) 地域及びリスクグループ(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)を調整因子としたCox比例ハザードモデルにより算出

ワクチン接種後7日以内に報告された主な副反応の発現状況は表2のとおりであった。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失した<sup>3)</sup>。

表2 主な副反応の発現状況

	発現例数(発現割合(%))							
	1回目				2回目			
	本剤接種群 (N=7927)		プラセボ接種群 (N=7886)		本剤接種群 (N=7702)		プラセボ接種群 (N=7638)	
	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	3003 (37.9)	32 (0.4)	659 (8.4)	0 (0.0)	2043 (26.5)	7 (0.1)	429 (5.6)	1 (0.0)
注射部位 疼痛	3029 (38.2)	29 (0.4)	676 (8.6)	0 (0.0)	2063 (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	1925 (24.3)	19 (0.2)	1235 (15.7)	7 (0.1)	1649 (21.4)	24 (0.3)	836 (10.9)	3 (0.0)
めまい	1050 (13.2)	10 (0.1)	720 (9.1)	6 (0.1)	848 (11.0)	8 (0.1)	445 (5.8)	0 (0.0)

	発現例数(発現割合(%))							
	1回目				2回目			
	本剤接種群 (N=7927)		プラセボ接種群 (N=7886)		本剤接種群 (N=7702)		プラセボ接種群 (N=7638)	
	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>
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	1615 (20.4)	13 (0.2)	692 (8.8)	3 (0.0)	1196 (15.5)	7 (0.1)	550 (7.2)	2 (0.0)
関節痛	1431 (18.1)	23 (0.3)	910 (11.5)	4 (0.1)	1171 (15.2)	17 (0.2)	679 (8.9)	4 (0.1)
疲労	2344 (29.6)	27 (0.3)	1307 (16.6)	9 (0.1)	1926 (25.0)	27 (0.4)	901 (11.8)	4 (0.1)
悪寒	1491 (18.8)	19 (0.2)	558 (7.1)	4 (0.1)	1344 (17.5)	17 (0.2)	386 (5.1)	1 (0.0)
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)

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

### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験(ARCT-154-J01試験)(追加免疫)

過去に既承認コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチンを3回接種した者で、3回目にコミナティ筋注(1価:起原株)(有効成分としてトジナメラン 30 μgを含む製剤、以下コミナティ)を接種して少なくとも3ヵ月以上経過した18歳以上(65歳以上も含む)の参加者828名を対象に、本剤又はコミナティを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。ワクチン接種1ヵ月後のSARS-CoV-2(起原株)中和抗体価を評価した結果、表3のとおりSARS-CoV-2(起原株)に対する中和抗体の幾何平均抗体価及び抗体反応率においてコミナティに対する本剤の非劣性が示された。

表3 接種1ヵ月後のSARS-CoV-2(起原株)の中和抗体の幾何平均抗体価(GMT)及び抗体反応率(SRR)

		本剤接種群 N=385	コミナティ接種群 N=374
幾何平均抗体価 (GMT)	GMT	5640.7	3933.6
	[両側95%信頼区間]	[4321.2, 7363.2]	[2993.4, 5169.1]
抗体反応率 (SRR)	GMT比 <sup>a)</sup>	1.43	
	[両側95%信頼区間]	[1.26, 1.63]	
	抗体反応例数(n)	251	193
	SRR(%)	65.2	51.6
	[両側95%信頼区間]	[60.2, 69.9]	[46.4, 56.8]
	SRRの差 <sup>b)</sup>	136	
	[両側95%信頼区間]	[6.8, 20.5]	

N=解析対象例数

n=抗体反応例数。抗体反応の定義は、追加接種前の中和抗体価(定量下限未満の場合は定量下限の1/2)から4倍以上の上昇

GMT比:本剤接種群のGMT/コミナティ接種群のGMT

SRRの差:本剤接種群のSRR-コミナティ接種群のSRR

a)非劣性の成功基準:GMT比の両側95%信頼区間下限>0.67

b)非劣性の成功基準:SRRの差の両側95%信頼区間下限>-10%

ワクチン接種後7日間に日誌により収集した主な副反応の発現状況は表4のとおりであった。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失した<sup>4)</sup>。

表4 主な副反応の発現状況

	発現例数(発現割合(%))			
	本剤接種群(N=420)		コミナティ接種群(N=408)	
	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>
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)
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)

	発現例数(発現割合(%))			
	本剤接種群(N=420)		コミナティ接種群(N=408)	
	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>
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)

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 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ずること。

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ずること。

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。

## 22. 包装

20バイアル

## 23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 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
- 3) 社内資料:海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(ARCT-154-01試験)(20xx年x月x日承認、CTD2.5.4.1, 2.7.4.2)
- 4) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(ARCT-154-J01試験)(20xx年x月x日承認、CTD2.5.4.3, 2.7.4.2, 5.3.5.1)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室  
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16  
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539  
FAX(03)3272-2438

## 25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未取載)。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

## 1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 【効能・効果（案）】

SARS-CoV-2 による感染症の予防

#### 【効能・効果（案）の設定根拠】

本剤（ARCT-154）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）の予防を目的として米国 Arcturus Therapeutics 社（Arcturus 社）によって開発された国内初のレプリコンワクチン（自己増幅型 mRNA ワクチン）である。ベネズエラ馬脳炎ウイルス（VEEV）の mRNA の構造タンパク質をコードする RNA を、SARS-CoV-2（G クレード）の完全長 S タンパク質（D614G 変異）をコードする RNA に置き換えている。この mRNA を脂質ナノ粒子（LNP）で製剤化している。

接種後、ARCT-154 は抗原提示細胞及び筋細胞に取り込まれる。引き続き起きる SARS-CoV-2 完全長 S タンパク質への翻訳は、T 細胞及び B 細胞記憶を伴う抗原特異的 CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞及び抗体応答の誘導をもたらし、その結果、S タンパク質特異的な免疫応答を介して SARS-CoV-2 及びその変異体に対する免疫をもたらすと考えられる。

SARS-CoV-2 宿主細胞感染は、膜貫通型 S タンパク質の宿主細胞 angiotensin-converting enzyme 2（ACE2）受容体への付着と、それに続く宿主細胞膜との融合によって媒介される。ARCT-154 によるワクチン接種は、SARS-CoV-2 S タンパク質の発現および抗原提示を賦活し、それによって免疫応答を引き起こす。

したがって、この S タンパク質を認識する中和免疫応答は、ウイルスが宿主細胞に侵入するのを防ぎ、それによってワクチン被接種者が SARS-CoV-2 に接触した場合の COVID-19 の発症を防ぐと考えられる。

海外で成人（高齢者を含む）を対象とし、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価した ARCT-154-01 試験（第 I/II/III 相試験）では、1 回 0.5 mL（5 µg）ずつを 2 回、28 日の間隔において筋肉内に接種することにより、SARS-CoV-2 に対する防御免疫を獲得し、忍容可能な安全性プロファイルを示すワクチンであることが示された。

ARCT-154-01 試験のうち、P1/P2/P3a パートはベトナムの 18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象に本剤の安全性及び免疫原性を評価する第 I/II/III 相、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。本剤の 2 回接種で健康成人及び高齢者での忍容性が確認され、中和抗体応答率 94.1%、中和抗体価の上昇（15.3⇒221.2）が認められた。

P3b パートはベトナムの 18 歳以上の成人被験者（高齢者を含む）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。Delta 株流行下で実施した本試験において、本剤の 2 回接種で、2 回目接種 7 日後から 63 日後の期間における COVID-19 発症予防率（95%CI）及び重症化予防率（95%CI）はプラセボ群に対してそれぞれ 56.6%（48.7%-63.3%）、95.3%（80.5%-98.9%）であることが示された。また、本剤接種に起因するワクチン関連呼吸器疾患増強、心筋炎及び心膜炎の報告はなく、良好な安全性プロファイルが確認された。

以上のことから、本剤は SARS-CoV-2 による感染症の予防に対して有用と考え、本剤の効能・効果（案）を「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とした。

### 1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 【用法・用量（案）】

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。

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

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

#### 【用法・用量（案）の設定根拠】

本剤（ARCT-154）の適切な用法・用量は、本剤及び ARCT-021 の臨床試験のデータに基づいて設定した。なお、本剤及び ARCT-021 とともに特徴付されたプラットフォーム技術に基づくワクチンである。

ARCT-021-01 試験は、シンガポールの 18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象に、本剤のプロトタイプである ARCT-021 を異なる用法用量で接種した際の安全性及び免疫原性を評価する第 I/II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照用量漸増試験である。ARCT-021 の 7.5 µg までの用量で良好な安全性プロファイルが確認された。一方、10 µg の用量ではグレード 3 の事象を含む全身性の有害事象が報告されたため、より低い用量にすることとした。免疫原性に関しては、ARCT-021 接種による中和抗体価の誘導及びワクチン抗原に対する細胞性免疫応答が確認された。

ARCT-021-04 試験は、米国及びシンガポールの 18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象に、ARCT-021 の異なる用法用量で接種した際の安全性及び免疫原性を評価する第 II 相、無作為化、観察者盲検、プラセボ対照試験である。初回免疫にて ARCT-021 の用量及び接種回数に依存した中和抗体価の増加が認められ、忍容性が確認された。これらの結果より、初回免疫として 1 回 5 µg ずつの 2 回を選択し、ARCT-154-01 試験（第 I/II/III 相試験）を行った。

ARCT-154-01 試験では、ベトナムの 18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象に初回免疫として本剤を 1 回 0.5 mL（5 µg）ずつを 2 回、28 日の間隔において筋肉内に接種した。その結果、本剤の初回免疫における COVID-19 に対する有効性及び安全性が確認された。

ARCT-154-J01 試験では、過去に既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目にコミナティ®筋注（1 価：起源株、以下コミナティ）を接種して少なくとも 3 ヶ月以上経過した国内の 18 歳以上の成人被験者（高齢者含む）を対象に、初回免疫と同じ 5 µg の本剤またはコミナティを 1 回筋肉内接種した。その結果、本剤の追加免疫において、免疫原性に関してコミナティに対する非劣性が検証され、安全性が確認された。

以上から、本剤の推奨用法・用量について、1 回の用量を 0.5 mL（5 µg）とし、以下の通り設定した。

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

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

### 1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.3.1 接種不適合者

##### 【接種不適合者（案）】

#### 2. 接種不適合者（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

##### 【接種不適合者（案）の設定根拠】

予防接種法第七条、予防接種法施行規則第二条の規則及び類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

#### 1.8.2.3.2 効能・効果に関連する注意

##### 【効能・効果に関連する注意（案）】

#### 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。

##### 【効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠】

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及び類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

#### 1.8.2.3.3 用法・用量に関連する注意

#### 7.1 初回免疫

##### 7.1.1 接種対象者

18歳以上の者

##### 7.1.2 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

##### 7.1.3 接種間隔

1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

#### 7.2 追加免疫

##### 7.2.1 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある18歳以上の者。  
SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の可否を判断すること。

##### 7.2.2 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ヵ月経過した後に接種することができる。

**7.2.3** コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

#### 【用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠】

##### 7.1 初回免疫

7.1.1 本剤は18歳以上を対象とした臨床試験において有効性及び安全性が確認されているため設定した。

7.1.2 本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他の SARS-CoV-2 に対するワクチンと混同することなく2回接種する必要があるため設定した。

7.1.3 本剤を4週間間隔で接種することにより効果が確認されているため設定した。

##### 7.2 追加免疫

7.2.1 本剤は18歳以上を対象とした臨床試験において有効性及び安全性が確認されているため設定した。

7.2.2 本剤を少なくとも3ヵ月経過後に接種することにより効果が確認されているため設定した。

7.2.3 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性に関するデータは得られていないことから設定した。

#### 1.8.2.3.4 重要な基本的注意

##### 【重要な基本的注意（案）】

##### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」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。

#### 【重要な基本的注意（案）の設定根拠】

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」に準拠して使用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 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。ショック、アナフィラキシーはワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合は生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから設定した。
- 8.5 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。一般的に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として失神があらわれることがあり、二次被害（転倒による骨折等）の発現が否定できないことから設定した。
- 8.6 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。
- 8.7 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。
- 8.8 初回接種時の本剤と他の SARS-CoV-2 ワクチンと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。

#### 1.8.2.3.5 特定の背景を有する者に関する注意

##### 【特定の背景を有する者に関する注意（案）】

#### 9. 特定の背景を有する者に関する注意

##### 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]

##### 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]

##### 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]

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

### 【特定の背景を有する者に関する注意（案）の設定根拠】

#### 9.1 接種要注意者

9.1.1 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

9.1.2 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.3 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.4 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.5 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.6 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.2 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.3 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.5 本剤と同一のプラットフォームで製造された ARCT-021 の生殖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。

9.6 本剤の生殖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。

9.7 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。

9.8 一般的な注意事項として設定した。

#### 1.8.2.3.6 副反応

### 【副反応（案）】

#### 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。

##### 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]

## 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 (92.4%) <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
呼吸器			鼻漏
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 (20.0%) <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\_初回免疫) 及び国内臨床試験 (ARCT-154-J01 試験\_追加免疫) で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、両試験で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。

## 【副反応（案）の設定根拠】

## 11.1 重大な副反応

11.1.1 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。ショック、アナフィラキシーはワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合は生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから設定した。

11.1.2 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

11.2 本剤の臨床試験成績 (ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験) に基づき設定した。国内臨床試験 (ARCT-154-J01 試験\_追加免疫) で 2 例以上で認められた事象を記載した。また、海外臨床試験 (ARCT-154-01 試験 第 IIIb パート\_初回免疫) で認められた事象からは CCDS 案に基づき記載した。

## 1.8.2.3.7 適用上の注意

## 【適用上の注意（案）】

## 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 10 mL を注入する際は、複数回（少なくとも3回）に分けて注入すること。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 16 回接種分（1 回 0.5 mL）を有する。16 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 6 時間以内に使用すること。6 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 0.5 mL 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 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。

14.2.4 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。

14.2.5 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。

#### 【適用上の注意（案）の設定根拠】

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

14.1.2 記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

##### 14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 記載の根拠となる試験結果に基づき設定した。

14.2.2 臨床試験の接種方法に基づき設定した。

14.2.3 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

14.2.4 ワクチン製剤の一般原則として設定した。

#### 1.8.2.3.8 その他の注意

#### 【その他の注意（案）】

#### 15. その他の注意

##### 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。初回免疫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>1)</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、初回免疫として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>2)</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。

#### 【その他の注意（案）の設定根拠】

##### 15.1 薬剤調製時の注意

15.1.1 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

15.1.2 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

15.1.3 類薬の添付文書の記載を踏まえ設定した。

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

以下の名称で JAN の収載手続きを行っている。

(日本名) ザポメラン

(英 名) Zapomeran

### 1.9.2 INN

INN : zapomeran

(rec-INN List 89 ; WHO Drug Information Vol. 37, No. 1, 2023)

### 1.9.3 生物学的製剤基準

予定基準名 : コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 89

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 89

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 89

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).



**zanalintinibum**

zanalintinib

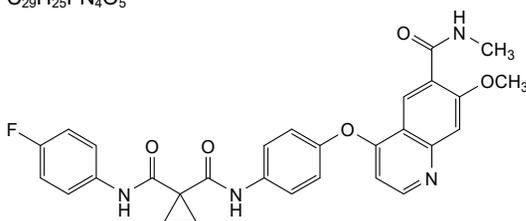
*N*-(4-fluorophenyl)-*N'*-(4-[[7-methoxy-6-(methylcarbamoyl)quinolin-4-yl]oxy]phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

zanalintinib

*N*-(4-fluorophényl)-*N'*-(4-[[7-méthoxy-6-(méthylcarbamoyl)quinoléin-4-yl]oxy]phényl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

zanalintinib

*N*-(4-fluorofenil)-*N'*-(4-[[6-(metilcarbamoil)-7-metoxiquinolein-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

$$C_{29}H_{25}FN_4O_5$$
**zapomeranum #**

zapomeran

self-replicating messenger RNA (mRNA), 5'-capped, encoding codon-optimised Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) RNA-dependent RNA polymerase (VEEV proteins nsP1, nsP2, nsP3 and nsP4) and a full-length codon-optimised pre-fusion stabilised conformation variant (K986P and V987P) of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) spike (S) glycoprotein (derived from GenBank ID YP\_009724390) containing furin cleavage-inactivating mutations (R682G, R683S, R685S) plus an additional mutation (D614G), flanked by 5' and 3' untranslated regions and a 3' polyadenylation (polyA) tail; generation of the capped S mRNA is under control of a VEEV subgenomic promoter.

zapoméran

ARN messenger (ARNm) auto-répliatif, coiffé en 5', codant une ARN polymérase ARN-dépendante aux codons optimisés du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV) (protéines VEEV nsP1, nsP2, nsP3 et nsP4) et la séquence entière aux codons optimisés d'un variant à la conformation stabilisée avant pré-fusion (K986P et V987P) de la glycoprotéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2) (dérivée de GenBank ID YP\_009724390) contenant des mutations inactivant le clivage par la furine (R682G, R683S, R685S) plus une mutation supplémentaire (D614G), flanquée de régions non traduites en 5' et 3' et d'une queue de polyadénylation (polyA) en 3'; la génération de l'ARNm S coiffé est sous le contrôle d'un promoteur sous-génomique du VEEV.

zapomerán

ARN mensajero (ARNm) auto-replicativo, protegido en 5', que codifica, con codones optimizados, para la RNA polimerasa dependiente de RNA del virus de la encefalitis equina de Venezuela (VEEV) (proteínas nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4 del VEEV) y una variante estabilizada en conformación pre-fusión (K986P and V987P) de la glicoproteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo) (derivada de GenBank ID YP\_009724390) completa, con codones optimizados, que contiene mutaciones inactivantes del sitio de escisión de la furina (R682G, R683S, R685S) más una mutación adicional (D614G), flanqueado por regiones no traducidas en 5' y 3' y una cola de poliadenilación (polyA) en 3'; la generación del ARNm de S protegido está bajo el control de un promotor subgenómico del VEEV.

zegruvirimatum

zegruvirimat

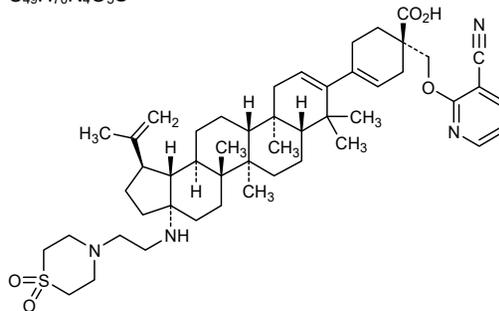
(1S)-1-[[[(3-cyanopyridin-2-yl)oxy]methyl]-4-[17-[[2-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiomorpholin-4-yl)ethyl]amino]-28-norlupa-2,20(29)-dien-3-yl]cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid

zégruvirimat

acide (1S)-1-[[[(3-cyanopyridin-2-yl)oxy]méthyl]-4-[17-[[2-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiomorpholin-4-yl)éthyl]amino]-28-norlupa-2,20(29)-dién-3-yl]cyclohex-3-ène-1-carboxylique

zegruvirimat

ácido (1S)-1-[[[(3-cianopiridin-2-il)oxi]metil]-4-[17-[[2-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)etil]amino]-28-norlupa-2,20(29)-dien-3-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico

C<sub>49</sub>H<sub>70</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

zeldesmeranum #

zeldesmeran

messenger RNA (mRNA), 5'-capped, encoding a full-length, codon-optimised version of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) spike (S) glycoprotein (based upon GenBank ID: MT270101.1), containing the D614G mutation, flanked by a 5' untranslated region (5'UTR) derived from the 5'UTR of tobacco etch virus and a 3' untranslated region (3'UTR) derived from the 3'UTR of *Xenopus laevis* beta globin mRNA, and terminated with a 3' polyadenylation (polyA) tail; contains *N*<sup>1</sup>-methylpseudouridine instead of uridine (*all-U*→*m*<sup>1</sup>Ψ).

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p>一般名：ザボメラン</p> <p>本質：ザボメランは、ベネズエラ馬脳炎ウイルス RNA レプリカーゼ (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) 及び SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質類縁体 (D614G, R682G, R683S, R685S, K986P, V987P) 全長をコードする自己複製型 mRNA である。ザボメランは、5' キャップ構造、サブゲノムプロモーター配列、及びポリ A 配列を含む、11861 個のヌクレオチド残基からなる 1 本鎖 RNA である。</p>
構造式	<p>核酸配列</p> <pre> GAUGGGCGGC GCAUGAGAGA AGCCCAGACC AAUUACCUAC CCAAAAUGGA 50 GAAAGUUCAC GUUGACAUCG AGGAAGACAG CCCAUUCCUC AGAGCUUUGC 100 AGCGGAGCUU CCCGCAGUUU GAGGUAGAAG CCAAGCAGGU CACUGAUAAU 150 GACCAUGCVA AUGCCAGAGC GUUUUCGCAU CUGGCUUCA AACUGAUCGA 200 AACGGAGGUG GACCCAUCCG ACACGAUCCU UGACAUUGGA AGUGCGCCCG 250 CCCGCAGAAU GUAUUCUAAG CACAAGUauc AUUGUAUCUG UCCGAUGAGA 300 UGUGCGGAAG AUCCGGACAG AUUGUAUAAG UAUGCAACUA AGCUGAAGAA 350 AAACUGUAAG GAAAUAACUG AUAAGGAAUU GGACAAGAAA AUGAAGGAGC 400 UGGCCCGCCGU CAUGAGCGAC CCUGACCUGG AAACUGAGAC UAUGUGCCUC 450 CACGACGACG AGUCGUGUCG CUACGAAGGG CAAGUCGCUG UUUACCAGGA 500 UGUAUACGCC GUCGACGGCC CCACCAGCCU GUACCACCAG GCCAACAAGG 550 GCGUGAGGGU GGCCUACUGG AUCGGCUUCG ACACCACACC CUUCAUGUUC 600 AAGAACCUGG CCGGCGCCUA CCCCAGCUAC AGCACCAACU GGGCCGACGA 650 GACAGUGCUG ACCGCCAGGA ACAUCGGCCU GUGCAGCAGC GACGUGAUGG 700 AGAGGAGCCG GAGGGGCAUG AGCAUCCUGA GGAAGAAGUA CCUGAAGCCC 750 AGCAACAACG UGCUGUUCAG CGUGGGCAGC ACCAUCUACC ACGAGAAGAG 800 GGACCUGCUG AGGAGCUGGC ACCUGCCCAG CGUGUCCAC CUGAGGGGCA 850 AGCAGAACUA CACCUGCAGG UGCGAGACAA UCGUGAGCUG CGACGGCUAC 900 GUGGUGAAGA GGAUCGCCAU CAGCCCCGGC CUGUACGGCA AGCCCAGCGG 950 CUACGCCGCC ACCAUGCACA GGGAGGGCUU CCUGUGCUGC AAGGUGACCG 1000 ACACCCUGAA CGGCGAGAGG GUGAGCUUCC CCGUGUGCAC CUACGUGCCC 1050 GCCACCCUGU GCGACCAGAU GACCGGCAUC CUGGCCACCG ACGUGAGCGC 1100 CGACGACGCC CAGAAGCUGC UGGUGGGCCU GAACCAGAGG AUCGUGGUGA 1150 ACGGCAGGAC CCAGAGGAAC ACCAACACCA UGAAGAACUA CCUGCUGCCC 1200 GUGGUGGCCC AGGCCUUCGC CAGGUGGGCC AAGGAGUACA AGGAGGACCA 1250 GGAGGACGAG AGGCCCCUGG GCCUGAGGGA CCGACAGCUG GUGAUGGGCU 1300 GCUGCUGGGC CUUCAGGCGG CACAAGAUCA CCAGCAUCUA CAAGAGGCCC 1350 GACACCCAGA CCAUCAUCA GGUGAACAGC GACUUCACCA GCUUCGUGCU 1400 GCCCAGGAUC GGCAGCAACA CCCUGGAGAU CGGCCUGAGG ACCCGGAUCA 1450 GGAAGAUGCU GGAGGAGCAC AAGGAGCCCA GCCCUCUGAU CACCGCCGAG 1500 GACGUGCAGG AGGCCAAGUG CGCCGCCGAC GAGGCCAAGG AGGUGAGGGA 1550 GGCCGAGGAG CUGAGGGCCG CCCUGCCUCC CCUGGCCGCC GACGUGGAGG 1600 </pre>

AGCCACCCU	GGAGGCCGAC	GUGGACCUGA	UGCUGCAGGA	GGCCGGCGCC	1650
GGCAGCGUGG	AGACACCCAG	GGGCCUGAUC	AAGGUGACCA	GCUACGACGG	1700
CGAGGACAAG	AUCGGCAGCU	ACGCCGUGCU	CAGCCCUCAG	GCCGUGCUGA	1750
AGUCCGAGAA	GCUGAGCUGC	AUCCACCCUC	UGGCCGAGCA	GGUGAUCGUG	1800
AUCACCCACA	GCGGCAGGAA	GGGCAGGUAC	GCCGUGGAGC	CCUACCACGG	1850
CAAGGUGGUG	GUCCCCGAGG	GCCACGCCAU	CCCCGUGCAG	GACUUCCAGG	1900
CCCUGAGCGA	GAGCGCCACC	AUCGUGUAUA	ACGAGAGGGA	GUUCGUGAAC	1950
AGGUACCUGC	ACCACAUCGC	CACCCACGGC	GGCGCCUGA	ACACCGACGA	2000
GGAGUACUAC	AAGACCGUGA	AGCCCAGCGA	GCACGACGGC	GAGUACCGUG	2050
ACGACAUCGA	CAGGAAGCAG	UGCUGAAGA	AGGAGCUGGU	GACCCGCCUG	2100
GGCCUGACCG	GCGAGCUGGU	GGACCCUCCC	UUCCACGAGU	UCGCCUACGA	2150
GAGCCUGAGG	ACCAGGCCCG	CCGCUCCCUA	CCAGGUGCCC	ACCAUCGGCG	2200
UGUACGGCGU	GCCCGGCAGC	GGCAAGAGCG	GCAUCAUCAA	GAGCGCCGUG	2250
ACCAAGAAGG	ACCUGGUGGU	GAGCGCCAAG	AAGGAGAACU	GCGCCGAGAU	2300
CAUCAGGGAC	GUGAAGAAGA	UGAAGGGCCU	GGACGUGAAC	GCCAGGACCG	2350
UGGACAGCGU	GCUCCUGAAC	GGCUGCAAGC	ACCCCGUGGA	GACACUGUAU	2400
AUCGACGAGG	CCUUCGCCUG	CCACGCCGGC	ACCCUGAGGG	CCCUGAUCGC	2450
CAUCAUCAGG	CCCAAGAAGG	CCGUGCUGUG	CGGCGACCCC	AAGCAGUGCG	2500
GCUUCUCAA	CAUGAUGUGC	CUGAAGGUGC	ACUUCAACCA	CGAGAUCUGC	2550
ACCCAGGUGU	UCCACAAGAG	CAUCAGCAGG	CGGUGCACCA	AGAGCGUGAC	2600
CAGCGUGGUG	AGCACCCUGU	UCUACGACAA	GAAGAUGAGG	ACCACCAACC	2650
CCAAGGAGAC	AAAGAUCGUG	AUCGACACCA	CCGGCAGCAC	CAAGCCCAAG	2700
CAGGACGACC	UGAUCCUGAC	CUGCUCAGG	GGCUGGGUGA	AGCAGCUGCA	2750
GAUCGACUAC	AAGGGCAACG	AGAUCAUGAC	CGCCGCCGCU	AGCCAGGGCC	2800
UGACCAGGAA	GGGCGUGUAC	GCCGUGAGGU	ACAAGGUGAA	CGAGAAUCCC	2850
CUGUACGCCC	CUACCAGCGA	GCACGUGAAC	GUCCUGCUGA	CCAGGACCGA	2900
GGACAGGAUC	GUGUGGAAGA	CCCUGGCCGG	CGACCCCUGG	AUCAAGACCC	2950
UGACCGCAA	GUACCCCGGC	AACUUCACCG	CCACCAUCGA	GGAGUGGCAG	3000
GCCGAGCACG	ACGCCAUCAU	GAGGCACAUC	CUGGAGAGGC	CCGACCCAC	3050
CGACGUGUUC	CAGAACAAGG	CCAACGUGUG	CUGGGCCAAG	GCCCUGGUGC	3100
CCGUGCUGAA	GACCGCCGGC	AUCGACAUGA	CCACCGAGCA	GUGGAAACACC	3150
GUGGACUACU	UCGAGACAGA	CAAGGCCAC	AGCGCCGAGA	UCGUGCUGAA	3200
CCAGCUGUGC	GUGAGGUUCU	UCGGCCUGGA	CCUGGACAGC	GGCCUGUUCA	3250
GCGCCCCUAC	CGUGCCCCUG	AGCAUCAGGA	ACAACCACUG	GGACAACAGC	3300
CCCAGCCCCA	ACAUGUACGG	CCUGAACAAG	GAGGUGGUGA	GGCAGCUGAG	3350
CAGGCGGUAC	CCUCAGCUGC	CCAGGGCCGU	GGCCACCGGC	AGGGUGUACG	3400
ACAUGAACAC	CGGCACCCUG	AGGAACUACG	ACCCAGGAU	CAACCUUGGUG	3450
CCCGUGAACA	GGCGGCUGCC	ACACGCCUG	GUGCUGCACC	ACAACGAGCA	3500
CCCUCAGAGC	GACUUCAGCA	GCUUCGUGAG	CAAGCUGAAG	GGCAGGACCG	3550
UGCUGGUGGU	GGGCGAGAAG	CUGAGCGUGC	CCGGCAAGAU	GGUGGACUGG	3600
CUGAGCGACA	GGCCCCGAGG	CACCUUCCGG	GCCAGGCUGG	ACCUGGGCAU	3650
CCCCGGCGAC	GUGCCCAAGU	ACGACAUCAU	CUUCGUGAAC	GUGAGGACCC	3700

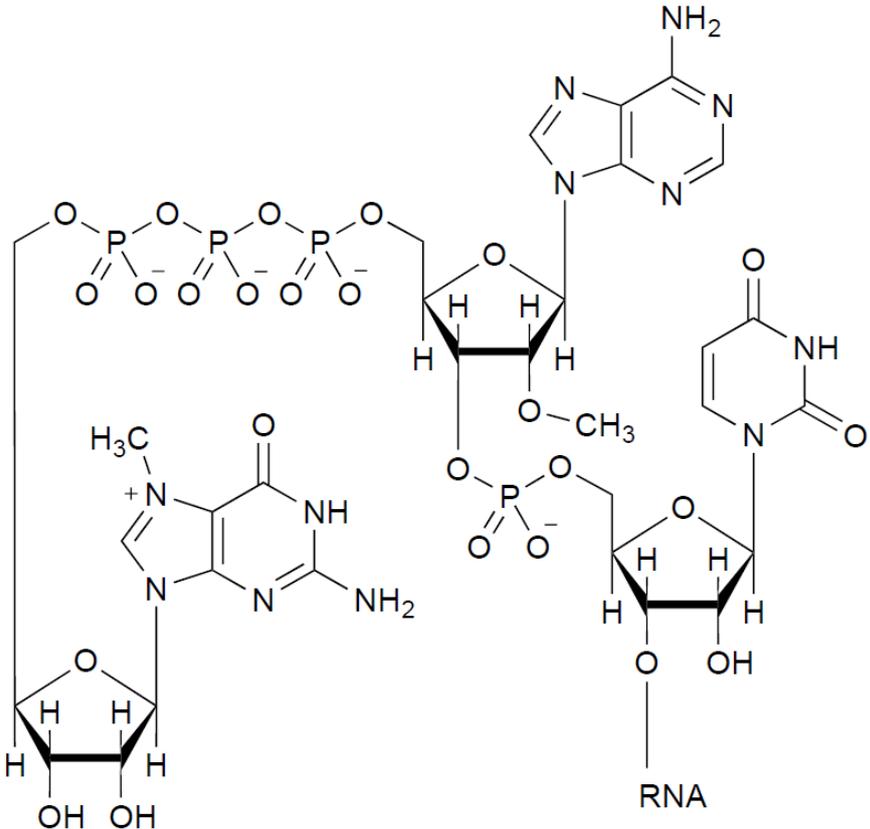
	CUUACAAGUA	CCACCACUAC	CAGCAGUGCG	AGGACCACGC	CAUCAAGCUG	3750
	AGCAUGCUGA	CCAAGAAGGC	CUGCCUGCAC	CUGAACCCCG	GCGGCACCUG	3800
	CGUGAGCAUC	GGCUACGGCU	ACGCCGACAG	GGCCAGCGAG	AGCAUCAUCG	3850
	GCGCCAUCGC	CAGGCUGUUC	AAGUUCAGCA	GGGUGUGCAA	GCCCAAGAGC	3900
	AGCCUGGAGG	AGACAGAGGU	GCUGUUCGUG	UUCAUCGGCU	ACGACCGGAA	3950
	GGCCAGGACC	CACAACCCCU	ACAAGCUGAG	CAGCACCCUG	ACCAACAUCU	4000
	ACACCGGCAG	CAGGCUGCAC	GAGGCCGGCU	GCGCCCUAG	CUACCACGUG	4050
	GUGAGGGGCG	ACAUCGCCAC	CGCCACCGAG	GGCGUGAUC	UCAACGCCGC	4100
	CAACAGCAAG	GGCCAGCCCG	GCGGCGGGGU	GUGCGGCGCC	CUGUAUAAGA	4150
	AGUUCCCCGA	GAGCUUCGAC	CUGCAGCCCA	UCGAGGUGGG	CAAGGCCAGG	4200
	CUGGUGAAGG	GCGCCGCCAA	GCACAUCAUC	CACGCCGUGG	GCCCAACUU	4250
	CAACAAGGUG	AGCGAGGUGG	AGGGCGACAA	GCAGCUGGCC	GAGGCCUACG	4300
	AGAGCAUCGC	CAAGAUCGUG	AACGACAACA	ACUACAAGAG	CGUGGCCAUC	4350
	CCUCUGCUGA	GCACCGGCAU	CUUCAGCGGC	AACAAGGACA	GGCUGACCCA	4400
	GAGCCUGAAC	CACCUGCUGA	CCGCCUGGA	CACCACCGAC	GCCGACGUGG	4450
	CCAUCUACUG	CAGGGACAAG	AAGUGGGAGA	UGACCCUGAA	GGAGGCCGUG	4500
	GCCAGGCGGG	AGGCCGUGGA	GGAGAUCUGC	AUCAGCGACG	ACAGCAGCGU	4550
	GACGGAGCCC	GACGCCGAGC	UGGUGAGGGU	GCACCCCAAG	AGCAGCCUGG	4600
	CCGGCAGGAA	GGGCUACAGC	ACCAGCGACG	GCAAGACCUU	CAGCUACCUG	4650
	GAGGGCACCA	AGUUCCACCA	GGCCGCCAAG	GACAUCGCCG	AGAUCAACGC	4700
	CAUGUGGCCC	GUGGCCACCG	AGGCCAACGA	GCAGGUGUGC	AUGUAUAUCC	4750
	UGGGCGAGAG	CAUGAGCAGC	AUCAGGAGCA	AGUGCCCCGU	GGAGGAGAGC	4800
	GAGGCCAGCA	CCCCUCCAG	CACCCUGCCC	UGCCUGUGCA	UCCACGCCAU	4850
	GACCCUGAG	AGGGUGCAGC	GGCUGAAGGC	CAGCAGGCC	GAGCAGAUCA	4900
	CCGUGUGCAG	CAGCUUCCU	CUGCCCAAGU	ACCGGAUCAC	CGGCGUGCAG	4950
	AAGAUCAGU	GCAGCCAGCC	CAUCCUGUUC	AGCCCCAAGG	UGCCCGCCUA	5000
	CAUCCACCCC	AGGAAGUACC	UGGUGGAGAC	ACCCCCGUG	GACGAGACAC	5050
	CCGAGCCCAG	CGCCGAGAAC	CAGAGCACCG	AGGGCACCCC	UGAGCAGCCU	5100
	CCCCUGAUCA	CCGAGGACGA	GACAAGGACC	AGGACGCCCG	AGCCCAUCAU	5150
	CAUUGAGGAG	GAAGAGGAGG	ACAGCAUCAG	CCUGCUGAGC	GACGGCCCCA	5200
	CCCACCAGGU	GCUGCAGGUG	GAGGCCGACA	UCCACGGCCC	UCCAGCGUG	5250
	AGCAGCUCCA	GCUGGAGCAU	CCUCACGCC	AGCGACUUCG	ACGUGGACAG	5300
	CCUGAGCAUC	CUGGACACCC	UGGAGGGCGC	CAGCGUGACC	AGCGGCGCCA	5350
	CCAGCGCCGA	GACAAACAGC	UACUUCGCCA	AGAGCAUGGA	GUUCCUGGCC	5400
	AGGCCCGUGC	CCGCCCCUAG	GACCGUGUUC	AGGAACCCUC	CCCACCCCGC	5450
	CCCUAGGACC	AGGACCCCUA	GCCUGGCCCC	UAGCAGGGCC	UGCAGCAGGA	5500
	CCAGCCUGGU	GAGCACCCCU	CCCGGCGUGA	ACCGGGUGAU	CACCAGGGAG	5550
	GAGCUGGAGG	CCCUGACCCC	UAGCAGGACC	CCUAGCAGGA	GCGUGAGCAG	5600
	GACCAGCCUG	GUGAGCAACC	CUCCCGGCGU	GAACCGGGUG	AUCACCAGGG	5650
	AGGAGUUCGA	GGCCUUCGUG	GCCCAGCAGC	AAAGGCGGUU	CGACGCCGGC	5700
	GCCUACAUCU	UCAGCAGCGA	CACCGGCCAG	GGCCACCUGC	AGCAGAAGUC	5750
	CGUGAGGCAG	ACCGUGCUGA	GCGAGGUGGU	CCUGGAGAGG	ACGGAGCUGG	5800

AGAUCAGCUA	CGCCCCUAGG	CUGGACCAGG	AGAAGGAGGA	GCUGCUGAGG	5850
AAGAAGCUGC	AGCUGAACCC	CACCCCUGCC	AACAGGAGCA	GGUACCAGAG	5900
CAGGAAGGUG	GAGAACAUGA	AGGCCAUCAC	CGCCAGGCGG	AUCCUGCAGG	5950
GCCUGGGCCA	CUACCUGAAG	GCCGAGGGCA	AGGUGGAGUG	CUACAGGACC	6000
CUGCACCCCG	UGCCCCUGUA	CUCCAGCUCC	GUGAACAGGG	CCUUCAGCAG	6050
CCCCAAGGUG	GCCGUGGAGG	CCUGCAACGC	CAUGCUGAAG	GAGAACUUC	6100
CCACCGUGGC	CAGCUACUGC	AUCAUCCCCG	AGUACGACGC	CUACCGUGAC	6150
AUGGUGGACG	GCGCCAGCUG	CUGCCUGGAC	ACCGCCAGCU	UCUGCCCCGC	6200
CAAGCUGAGG	AGCUUCCCCA	AGAAGCACAG	CUACCGGAG	CCCACCAUCA	6250
GGAGCGCCGU	GCCCAGCGCC	AUCCAGAACA	CCCUGCAGAA	CGUGCUGGCC	6300
GCCGCUACCA	AGAGGAACUG	CAACGUGACC	CAGAUGAGGG	AGCUGCCCGU	6350
GCUGGACAGC	GCCGCCUUCA	ACGUGGAGUG	CUUCAAGAAG	UACGCCUGCA	6400
ACAACGAGUA	CUGGGAGACA	UUCAAGGAGA	ACCCAUCAG	GCUGACCGAG	6450
GAGAACGUGG	UGAACUACAU	CACCAAGCUG	AAGGGCCCCA	AGGCCGCCGC	6500
UCUGUUCGCC	AAGACCCACA	ACCUGAACAU	GCUCCAGGAC	AUCCCUAUGG	6550
ACAGGUUCGU	GAUGGACCUG	AAGAGGGACG	UGAAGGUGAC	CCCUGGCACC	6600
AAGCACACCG	AGGAGAGGCC	CAAGGUGCAG	GUGAUCCAGG	CCGCCGACCC	6650
UCUGGCCACC	GCCUACCUGU	GCGGCAUCCA	CAGGGAGCUG	GUGAGGCGGC	6700
UGAACGCCGU	CCUGCUGCCC	AACAUCCACA	CCCUGUUCGA	CAUGAGCGCC	6750
GAGGACUUCG	ACGCCAUCAU	CGCCGAGCAC	UCCAGCCCCG	GCGACUGCGU	6800
GCUGGAGACA	GACAUCGCCA	GCUUCGACAA	GAGCGAGGAC	GACGCUAUGG	6850
CCCUGACCGC	CCUGAUGAUC	CUGGAGGACC	UGGGCGUGGA	CGCCGAGCUG	6900
CUGACCCUGA	UCGAGGCCGC	CUUCGGCGAG	AUCAGCAGCA	UCCACCUGCC	6950
CACCAAGACC	AAGUUCAAGU	UCGGCGCCAU	GAUGAAGUCC	GGCAUGUUC	7000
UGACCCUGUU	CGUGAACACC	GUGAUCAACA	UCGUGAUCGC	CAGCAGGGUG	7050
CUGCGGGAGA	GGCUGACCGG	CAGCCCCUGC	GCCGCCUUCA	UCGGCGACGA	7100
CAACAUCGUG	AAGGGCGUGA	AGUCCGACAA	GCUGAUGGCC	GACAGGUGCG	7150
CCACCGUGCU	GAACAUGGAG	GUGAAGAUCA	UCGACGCCGU	GGUGGGCGAG	7200
AAGGCCCCUU	ACUUCUGCGG	CGGCUUCAUC	CUGUGCGACA	GCGUGACCGG	7250
CACCGCCUGC	AGGGUGGCCG	ACCCUCUGAA	GAGGCUGUUC	AAGCUGGGCA	7300
AGCCCCUGGC	CGCCGACGAC	GAGCACGACG	ACGAUAGGCG	GAGGGCCCUG	7350
CACGAGGAGA	GCACCAGGUG	GAACCGGGUG	GGCAUCCUGA	GCGAGCUGUG	7400
CAAGGCCGUG	GAGAGCAGGU	ACGAGACAGU	GGGCACCAGC	AUCAUCGUGA	7450
UGGCCAUGAC	CACCCUGGCC	AGCAGCGUCA	AGUCCUUCAG	CUACCGAGG	7500
GGGGCCCCUA	UAACUCUCUA	CGGCUAACCU	GAAUGGACUA	CGACAUAGUC	7550
UAGUCCGCCA	AGGCCGCCAC	CAUGUUCGUG	UCCUGGUGC	UGCUGCCCCU	7600
GGUGUCUAGC	CAGUGCGUGA	ACCUGACCAC	CAGGACCAG	CUGCCUCCCG	7650
CCUACACCAA	CAGCUUCACC	AGGGGCGUGU	ACUACCCCGA	CAAGGUGUUC	7700
AGGAGCAGCG	UGCUGCACAG	CACCCAGGAC	CUGUUCUGC	CCUUCUUCAG	7750
CAACGUGACC	UGGUUCCACG	CCAUCCACGU	GAGCGGCACC	AACGGCACCA	7800
AGAGGUUCGA	CAACCCCGUG	CUGCCCUUCA	ACGACGGCGU	GUACUUCGCC	7850
AGCACCGAGA	AGUCCAACAU	CAUCAGGGGC	UGGAUCUUCG	GCACCACCCU	7900

GGACAGCAAG	ACCCAGAGCC	UGCUGAUCGU	GAACAACGCC	ACCAACGUGG	7950
UGAUCAAGGU	GUGCGAGUUC	CAGUUCUGCA	ACGACCCCUU	CCUGGGCGUG	8000
UACUACCACA	AGAACAACAA	GAGCUGGAUG	GAGAGCGAGU	UCAGGGUGUA	8050
CUCCAGCGCC	AACAACUGCA	CCUUCGAGUA	CGUGAGCCAG	CCCUUCCUGA	8100
UGGACCUGGA	GGGCAAGCAG	GGCAACUUCA	AGAACCUGAG	GGAGUUCGUG	8150
UUCAAGAACA	UCGACGGCUA	CUUCAAGAUC	UACAGCAAGC	ACACCCCUAU	8200
CAACCUGGUG	AGGGACCUGC	CCCAGGGCUU	CAGCGCCUG	GAGCCCUUGG	8250
UGGACCUGCC	CAUCGGCAUC	AACAUCACCA	GGUCCAGAC	CCUGCUGGCC	8300
CUGCACAGGA	GCUACCUGAC	CCCUGGCGAC	AGCAGCUCCG	GCUGGACCGC	8350
CGGCGCCGCC	GCUUACUACG	UGGGCUACCU	GCAGCCCAGG	ACCUUCCUGC	8400
UGAAGUACAA	CGAGAACGGC	ACCAUCACCG	ACGCCGUGGA	CUGC GCCUG	8450
GACCCUCUGA	GCGAGACAAA	GUGCACCCUG	AAGUCCUUCA	CCGUGGAGAA	8500
GGGCAUCUAC	CAGACCAGCA	ACUUCAGGGU	GCAGCCCACC	GAGAGCAUCG	8550
UGAGGUUCCC	CAACAUCACC	AACCUGUGCC	CCUUCGGCGA	GGUGUUCAAC	8600
GCCACCAGGU	UCGCCAGCGU	GUACGCCUGG	AACAGGAAGA	GGAUCAGCAA	8650
CUGCUGGGCC	GACUACAGCG	UGCUGUAUAA	CAGCGCCAGC	UUCAGCACCU	8700
UCAAGUGCUA	CGGCGUGAGC	CCCACCAAGC	UGAACGACCU	GUGCUUCACC	8750
AACGUGUACG	CCGACAGCUU	CGUGAUCAGG	GGCGACGAGG	UGAGGCAGAU	8800
CGCCCCUGGC	CAGACCGGCA	AGAUCGCCGA	CUACAACUAC	AAGCUGCCCG	8850
ACGACUUCAC	CGGCUGCGUG	AUCGCCUGGA	ACAGCAACAA	CCUGGACAGC	8900
AAGGUGGGCG	GCAACUACAA	CUACCUGUAC	CGGCUGUUCA	GAAAGAGCAA	8950
CCUGAAGCCC	UUCGAGAGGG	ACAUCAGCAC	CGAGAUUCUAC	CAGGCCGGCA	9000
GCACCCUUG	CAACGGCGUG	GAGGGCUUCA	ACUGCUACUU	CCCUCUGCAG	9050
AGCUACGGCU	UCCAGCCCAC	CAACGGCGUG	GGCUACCAGC	CCUACAGGGU	9100
GGUGGUCCUG	AGCUUCGAGC	UGCUGCACGC	CCCUGCCACC	GUGUGCGGCC	9150
CCAAGAAGUC	CACCAACCUG	GUGAAGAACA	AGUGCGUGAA	CUUCAACUUC	9200
AACGGCCUGA	CCGGCACCGG	CGUGCUGACC	GAGAGCAACA	AGAAGUUCU	9250
GCCCUUCCAG	CAGUUCGGCA	GGGACAUCGC	CGACACCACC	GACGCCGUGA	9300
GGGACCCUCA	GACCCUGGAG	AUCCUGGACA	UCACCCUUG	CAGCUUCGGC	9350
GGCGUGAGCG	UGAUCACCCC	UGGCACCAAC	ACCAGCAACC	AGGUGGCCGU	9400
GCUGUACCAG	GGCGUGAACU	GCACCGAGGU	GCCCGUGGCC	AUCCACGCCG	9450
ACCAGCUGAC	CCCUACCUGG	AGGGUGUACU	CCACCGGCAG	CAACGUGUUC	9500
CAGACCAGGG	CCGGCUGCCU	GAUCGGCGCC	GAGCACGUGA	ACAACAGCUA	9550
CGAGUGCGAC	AUCCCCAUCG	GCGCCGGCAU	CUGC GCCAGC	UACCAGACCC	9600
AGACCAACAG	CCCCGGGAGC	GCCAGCAGCG	UGGCCAGCCA	GAGCAUCAUC	9650
GCCUACACCA	UGAGCCUGGG	CGCCGAGAAC	AGCGUGGCCU	ACAGCAACAA	9700
CAGCAUCGCC	AUCCCCACCA	ACUUCACCAU	CAGCGUGACC	ACCGAGAUC	9750
UGCCCGUGAG	CAUGACCAAG	ACCAGCGUGG	ACUGCACCAU	GUUAUUCUGC	9800
GGCGACAGCA	CCGAGUGCAG	CAACCUGCUG	CUCCAGUACG	GCAGCUUCUG	9850
CACCCAGCUG	AACAGGGCCC	UGACCGGAU	CGCCGUGGAG	CAGGACAAGA	9900
ACACCCAGGA	GGUGUUCGCC	CAGGUGAAGC	AGAUCUACAA	GACCCUCCC	9950
AUCAAGGACU	UCGGCGGCUU	CAACUUCAGC	CAGAUCCUGC	CCGACCCAG	10000

CAAGCCCAGC	AAGAGGAGCU	UCAUCGAGGA	CCUGCUGUUC	AACAAGGUGA	10050
CCCUGGCCGA	CGCCGGCUUC	AUCAAGCAGU	ACGGCGACUG	CCUGGGCGAC	10100
AUCGCCGCCA	GGGACCUGAU	CUGCGCCCAG	AAGUUCAACG	GCCUGACCGU	10150
GCUGCCUCCC	CUGCUGACCG	ACGAGAUGAU	CGCCCAGUAC	ACCAGCGCCC	10200
UGCUGGCCGG	CACCAUCACC	AGCGGCUGGA	CCUUCGGCGC	CGGCGCCGCC	10250
CUGCAGAUC	CCUUCGCCAU	GCAGAUGGCC	UACAGGUUCA	ACGGCAUCGG	10300
CGUGACCCAG	AACGUGCUGU	ACGAGAACCA	GAAGCUGAUC	GCCAACCAGU	10350
UCAACAGCGC	CAUCGGCAAG	AUCCAGGACA	GCCUGAGCAG	CACCGCCAGC	10400
GCCCUGGGCA	AGCUGCAGGA	CGUGGUGAAC	CAGAACGCC	AGGCCUGAA	10450
CACCCUGGUG	AAGCAGCUGA	GCAGCAACUU	CGGCGCCAUC	AGCAGCGUGC	10500
UGAACGACAU	CCUGAGCAGG	CUGGACCCAC	CCGAGGCCGA	GGUGCAGAUC	10550
GACAGGCUGA	UCACCGGCAG	GCUGCAGAGC	CUGCAGACCU	ACGUGACCCA	10600
GCAGCUGAUC	AGGGCCGCCG	AGAUCAGGGC	CAGCGCCAAC	CUGGCCGCCA	10650
CCAAGAUGAG	CGAGUGCUGU	CUGGGCCAGA	GCAAGAGGGU	GGACUUCUGC	10700
GGCAAGGGCU	ACCACCUGAU	GAGCUUCCU	CAGAGCGCCC	CUCACGGCGU	10750
GGUGUUCUG	CACGUGACCU	ACGUGCCCGC	CCAGGAGAAG	AACUUCACCA	10800
CAGCCCCUGC	CAUCUGCCAC	GACGGCAAGG	CCCACUCCC	CAGGGAGGGC	10850
GUGUUCGUGA	GCAACGGCAC	CCACUGGUUC	GUGACCCAGA	GGAACUUCUA	10900
CGAGCCCCAG	AUCAUCACCA	CCGACAACAC	CUUCGUGAGC	GGCAACUGCG	10950
ACGUGGUGAU	CGGCAUCGUG	AACAACACCG	UGUACGACCC	UCUGCAGCCC	11000
GAGCUGGACA	GCUUCAAGGA	GGAGCUGGAC	AAGUACUUCA	AGAACCACAC	11050
CAGCCCCGAC	GUGGACCUGG	GCGACAUCAG	CGGCAUCAAC	GCCAGCGUGG	11100
UGAACAUCCA	GAAGGAGAUC	GACAGGCUGA	ACGAGGUGGC	CAAGAACCUG	11150
AACGAGAGCC	UGAUCGACCU	GCAGGAGCUG	GGCAAGUACG	AGCAGUACAU	11200
CAAGUGGCC	UGGUACAUCU	GGCUGGGCUU	CAUCGCCGGC	CUGAUCGCCA	11250
UCGUGAUGGU	GACCAUCAUG	CUGUGCUGCA	UGACCAGCUG	CUGCAGCUGC	11300
CUGAAGGGCU	GCUGCAGCUG	CGGCAGCUGC	UGCAAGUUCG	ACGAGGACGA	11350
CAGCGAGCCC	GUGCUGAAGG	GCGUGAAGCU	GCACUACACC	UAAAACUCGAG	11400
UAUGUUACGU	GCAAAGGUGA	UUGUCACCCC	CCGAAAGACC	AUAUUGUGAC	11450
ACACCCUCAG	UAUCACGCC	AAACAUUUAC	AGCCGCGGUG	UCAAAAACCG	11500
CGUGGACGUG	GUUAACAUC	CUGCUGGGAG	GAUCAGCCGU	AAUUAUUAUA	11550
AUUGGCUUGG	UGCUGGCUAC	UAUUGUGGCC	AUGUACGUGC	UGACCAACCA	11600
GAAACAUAU	UGAAUACAGC	AGCAAUUGGC	AAGCUGCUUA	CAUAGAACUC	11650
GCGGCGAUUG	GCAUGCCGCC	UUAAAAUUUU	UAUUUUUUUU	UUUCUUUUUCU	11700
UUUCCGAAUC	GGAUUUUGUU	UUUAAUAUUU	CAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	11750
AAAAAAAAUCUA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	11800
AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	AAAAAAAAAAAA	11850
AAAAAAAAAAAA	A				11861

A = アデノシン ; C = シチジン ; G = グアノシン ; U = ウリジン

	<p>5' キャップ構造部分</p> 																											
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防																											
用法・用量	<p>本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。          初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。          追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。</p>																											
劇薬等の指定																												
市販名及び有効成分・分量	<p>販売名：コスタイベ筋注用          有効成分：ザポメラン 5.0 µg (日局生理食塩液 10 mL で溶解した液剤 0.5 mL 中)</p>																											
毒性	<p>単回投与毒性 (急性毒性の評価は反復投与毒性試験の初回投与後に行った)</p> <table border="1" data-bbox="419 1473 1233 1608"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (µg/回/匹, RNA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ウサギ</td> <td>筋肉内</td> <td>&gt;40<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>筋肉内</td> <td>&gt;33.55</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. ARCT-021 を用いた試験。ARCT-021 と ARCT-154 に含まれる mRNA は塩基配列がマイナーチェンジされたのみである。</p> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" data-bbox="419 1742 1406 1995"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (µg/回/匹, RNA)</th> <th>無毒性量 (µg/回/匹, RNA)</th> <th>毒性所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ウサギ</td> <td>2 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)</td> <td>筋肉内</td> <td>0, 20<sup>a</sup>, 40<sup>a</sup></td> <td>40</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>4 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)</td> <td>筋肉内</td> <td>0, 20<sup>a</sup>, 40<sup>a</sup></td> <td>40</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	概略の致死量 (µg/回/匹, RNA)	ウサギ	筋肉内	>40 <sup>a</sup>	ウサギ	筋肉内	>33.55	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/回/匹, RNA)	無毒性量 (µg/回/匹, RNA)	毒性所見	ウサギ	2 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)	筋肉内	0, 20 <sup>a</sup> , 40 <sup>a</sup>	40	なし	ウサギ	4 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)	筋肉内	0, 20 <sup>a</sup> , 40 <sup>a</sup>	40	なし
動物種	投与経路	概略の致死量 (µg/回/匹, RNA)																										
ウサギ	筋肉内	>40 <sup>a</sup>																										
ウサギ	筋肉内	>33.55																										
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/回/匹, RNA)	無毒性量 (µg/回/匹, RNA)	毒性所見																							
ウサギ	2 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)	筋肉内	0, 20 <sup>a</sup> , 40 <sup>a</sup>	40	なし																							
ウサギ	4 週間 (1 回/2 週間、計 2 回)	筋肉内	0, 20 <sup>a</sup> , 40 <sup>a</sup>	40	なし																							

		週間、計3回)																																																																																																																																																																																						
ウサギ	4週間(1回/2週間、計3回)	筋肉内	0, 16.75, 25.1, 33.55	33.55	なし																																																																																																																																																																																			
	a. ARCT-021を用いた試験。ARCT-021とARCT-154に含まれるmRNAは塩基配列がマイナーチェンジされたのみである。																																																																																																																																																																																							
副反応	<p>海外第I/II/III相試験(ARCT-154-01試験) 第IIIbパート(初回免疫) ワクチン接種後7日以内に報告された主な副反応の発現状況は表1、表2のとおりであった。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失した。</p> <p>表1 主な副反応の発現状況(18歳以上60歳未満)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="6">発現例数(発現割合(%))</th> </tr> <tr> <th colspan="3">本剤接種群</th> <th colspan="3">プラセボ接種群</th> </tr> <tr> <th>1回目 (n=6547)</th> <th>2回目 (n=6351)</th> <th>全体 (n=6547)</th> <th>1回目 (n=6522)</th> <th>2回目 (n=6312)</th> <th>全体 (n=6522)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>注射部位圧痛</td><td>2671(40.8)</td><td>1809(28.5)</td><td>3212(49.1)</td><td>585(9.0)</td><td>378(6.0)</td><td>799(12.3)</td></tr> <tr><td>注射部位疼痛</td><td>2687(41.0)</td><td>1806(28.4)</td><td>3253(49.7)</td><td>586(9.0)</td><td>405(6.4)</td><td>857(13.1)</td></tr> <tr><td>注射部位紅斑</td><td>67(1.0)</td><td>32(0.5)</td><td>86(1.3)</td><td>17(0.3)</td><td>8(0.1)</td><td>22(0.3)</td></tr> <tr><td>注射部位硬結</td><td>197(3.0)</td><td>76(1.2)</td><td>240(3.7)</td><td>28(0.4)</td><td>9(0.1)</td><td>36(0.6)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>1737(26.5)</td><td>1451(22.8)</td><td>2378(36.3)</td><td>1074(16.5)</td><td>718(11.4)</td><td>1442(22.1)</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>917(14.0)</td><td>738(11.6)</td><td>1323(20.2)</td><td>622(9.5)</td><td>388(6.1)</td><td>840(12.9)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>227(3.5)</td><td>174(2.7)</td><td>358(5.5)</td><td>152(2.3)</td><td>98(1.6)</td><td>231(3.5)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>86(1.3)</td><td>64(1.0)</td><td>142(2.2)</td><td>48(0.7)</td><td>29(0.5)</td><td>74(1.1)</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>277(4.2)</td><td>147(2.3)</td><td>386(5.9)</td><td>221(3.4)</td><td>116(1.8)</td><td>305(4.7)</td></tr> <tr><td>筋肉痛</td><td>1460(22.3)</td><td>1043(16.4)</td><td>1957(29.9)</td><td>597(9.2)</td><td>475(7.5)</td><td>906(13.9)</td></tr> <tr><td>関節痛</td><td>1230(18.8)</td><td>988(15.6)</td><td>1748(26.7)</td><td>759(11.6)</td><td>569(9.0)</td><td>1081(16.6)</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>2079(31.8)</td><td>1684(26.5)</td><td>2749(42.0)</td><td>1132(17.4)</td><td>770(12.2)</td><td>1505(23.1)</td></tr> <tr><td>悪寒</td><td>1373(21.0)</td><td>1229(19.4)</td><td>1971(30.1)</td><td>503(7.7)</td><td>340(5.4)</td><td>727(11.1)</td></tr> <tr><td>発熱(≥38℃)</td><td>377(5.8)</td><td>454(7.1)</td><td>733(11.2)</td><td>84(1.3)</td><td>79(1.3)</td><td>159(2.4)</td></tr> </tbody> </table> <p>n: 投与後の反応カテゴリーに対する回答が得られた参加者数</p> <p>表2 主な副反応の発現状況(60歳以上)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="6">発現例数(発現割合(%))</th> </tr> <tr> <th colspan="3">本剤接種群</th> <th colspan="3">プラセボ接種群</th> </tr> <tr> <th>1回目 (n=1380)</th> <th>2回目 (n=1351)</th> <th>全体 (n=1380)</th> <th>1回目 (n=1364)</th> <th>2回目 (n=1326)</th> <th>全体 (n=1364)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>注射部位圧痛</td><td>332(24.1)</td><td>234(17.3)</td><td>440(31.9)</td><td>74(5.4)</td><td>51(3.8)</td><td>104(7.6)</td></tr> <tr><td>注射部位疼痛</td><td>342(24.8)</td><td>257(19.0)</td><td>470(34.1)</td><td>90(6.6)</td><td>62(4.7)</td><td>136(10.0)</td></tr> <tr><td>注射部位紅斑</td><td>12(0.9)</td><td>5(0.4)</td><td>16(1.2)</td><td>1(0.1)</td><td>1(0.1)</td><td>2(0.1)</td></tr> <tr><td>注射部位硬結</td><td>27(2.0)</td><td>4(0.3)</td><td>29(2.1)</td><td>1(0.1)</td><td>1(0.1)</td><td>2(0.1)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>188(13.6)</td><td>198(14.7)</td><td>313(22.7)</td><td>161(11.8)</td><td>118(8.9)</td><td>223(16.3)</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>133(9.6)</td><td>110(8.1)</td><td>198(14.3)</td><td>98(7.2)</td><td>57(4.3)</td><td>128(9.4)</td></tr> </tbody> </table>							発現例数(発現割合(%))						本剤接種群			プラセボ接種群			1回目 (n=6547)	2回目 (n=6351)	全体 (n=6547)	1回目 (n=6522)	2回目 (n=6312)	全体 (n=6522)	注射部位圧痛	2671(40.8)	1809(28.5)	3212(49.1)	585(9.0)	378(6.0)	799(12.3)	注射部位疼痛	2687(41.0)	1806(28.4)	3253(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	197(3.0)	76(1.2)	240(3.7)	28(0.4)	9(0.1)	36(0.6)	頭痛	1737(26.5)	1451(22.8)	2378(36.3)	1074(16.5)	718(11.4)	1442(22.1)	浮動性めまい	917(14.0)	738(11.6)	1323(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	1460(22.3)	1043(16.4)	1957(29.9)	597(9.2)	475(7.5)	906(13.9)	関節痛	1230(18.8)	988(15.6)	1748(26.7)	759(11.6)	569(9.0)	1081(16.6)	疲労	2079(31.8)	1684(26.5)	2749(42.0)	1132(17.4)	770(12.2)	1505(23.1)	悪寒	1373(21.0)	1229(19.4)	1971(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)		発現例数(発現割合(%))						本剤接種群			プラセボ接種群			1回目 (n=1380)	2回目 (n=1351)	全体 (n=1380)	1回目 (n=1364)	2回目 (n=1326)	全体 (n=1364)	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	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)	浮動性めまい	133(9.6)	110(8.1)	198(14.3)	98(7.2)	57(4.3)	128(9.4)
	発現例数(発現割合(%))																																																																																																																																																																																							
	本剤接種群			プラセボ接種群																																																																																																																																																																																				
	1回目 (n=6547)	2回目 (n=6351)	全体 (n=6547)	1回目 (n=6522)	2回目 (n=6312)	全体 (n=6522)																																																																																																																																																																																		
注射部位圧痛	2671(40.8)	1809(28.5)	3212(49.1)	585(9.0)	378(6.0)	799(12.3)																																																																																																																																																																																		
注射部位疼痛	2687(41.0)	1806(28.4)	3253(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	197(3.0)	76(1.2)	240(3.7)	28(0.4)	9(0.1)	36(0.6)																																																																																																																																																																																		
頭痛	1737(26.5)	1451(22.8)	2378(36.3)	1074(16.5)	718(11.4)	1442(22.1)																																																																																																																																																																																		
浮動性めまい	917(14.0)	738(11.6)	1323(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	1460(22.3)	1043(16.4)	1957(29.9)	597(9.2)	475(7.5)	906(13.9)																																																																																																																																																																																		
関節痛	1230(18.8)	988(15.6)	1748(26.7)	759(11.6)	569(9.0)	1081(16.6)																																																																																																																																																																																		
疲労	2079(31.8)	1684(26.5)	2749(42.0)	1132(17.4)	770(12.2)	1505(23.1)																																																																																																																																																																																		
悪寒	1373(21.0)	1229(19.4)	1971(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)																																																																																																																																																																																		
	発現例数(発現割合(%))																																																																																																																																																																																							
	本剤接種群			プラセボ接種群																																																																																																																																																																																				
	1回目 (n=1380)	2回目 (n=1351)	全体 (n=1380)	1回目 (n=1364)	2回目 (n=1326)	全体 (n=1364)																																																																																																																																																																																		
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	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)																																																																																																																																																																																		
浮動性めまい	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)
n : 投与後の反応カテゴリーに対する回答が得られた参加者数						
国内第 III 相試験 (ARCT-154-J01 試験) (追加免疫)						
本剤接種後 7 日間、日誌により収集した主な副反応の発現状況は表 3 のとおりであった。これらの事象はほとんどが軽度又は中等度で、接種後数日以内に消失した。						
表 3 主な副反応の発現状況						
	本剤接種群 420 例					
	発現例数 (発現割合 (%))					
	全体			Grade 3 以上		
注射部位圧痛	388(92.4)			1(0.2)		
注射部位疼痛	352(83.8)			1(0.2)		
注射部位腫脹	59(14.0)			1(0.2)		
注射部位紅斑	52(12.4)			0(0.0)		
注射部位硬結	52(12.4)			1(0.2)		
頭痛	164(39.0)			3(0.7)		
めまい	25(6.0)			0(0.0)		
悪心	21(5.0)			0(0.0)		
嘔吐	2(0.5)			0(0.0)		
下痢	27(6.4)			0(0.0)		
筋肉痛	121(28.8)			2(0.5)		
関節痛	112(26.7)			1(0.2)		
倦怠感	188(44.8)			3(0.7)		
悪寒	126(30.0)			2(0.5)		
発熱	84(20.0)			2(0.5)		
会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 製剤：輸入					

## 1.10.2 生物由来医薬品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

## 別紙様式 1

一般名：	コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン
販売名：	コスタイベ筋注用
申請者：	Meiji Seika ファルマ株式会社
効能・効果：	SARS-CoV-2 による感染症の予防
用法・用量：	本剤を日局生理食塩液 10m L にて溶解する。 初回免疫：1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。 追加免疫：1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。
生物由来原材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原材料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名； ██████████（██████）及び ██████████
生物由来原料の使用目的	<input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	ICH ガイドライン Q5A に従って安全性試験を行った。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	██████████（ブタ肩肉、ウサギ筋肉）：活性炭処理およびウイルス除去ろ過（別紙 1 および別紙 2） ██████████（ヘパリン）：酸およびアルカリ処理（別紙 3）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ICH ガイドライン Q5A に従って、██████████及び ██████████（ヘパリン）の製造工程のウイルスクリアランス・バリデーションを実施した。
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載	██████████：別紙 1 ██████████：該当なし

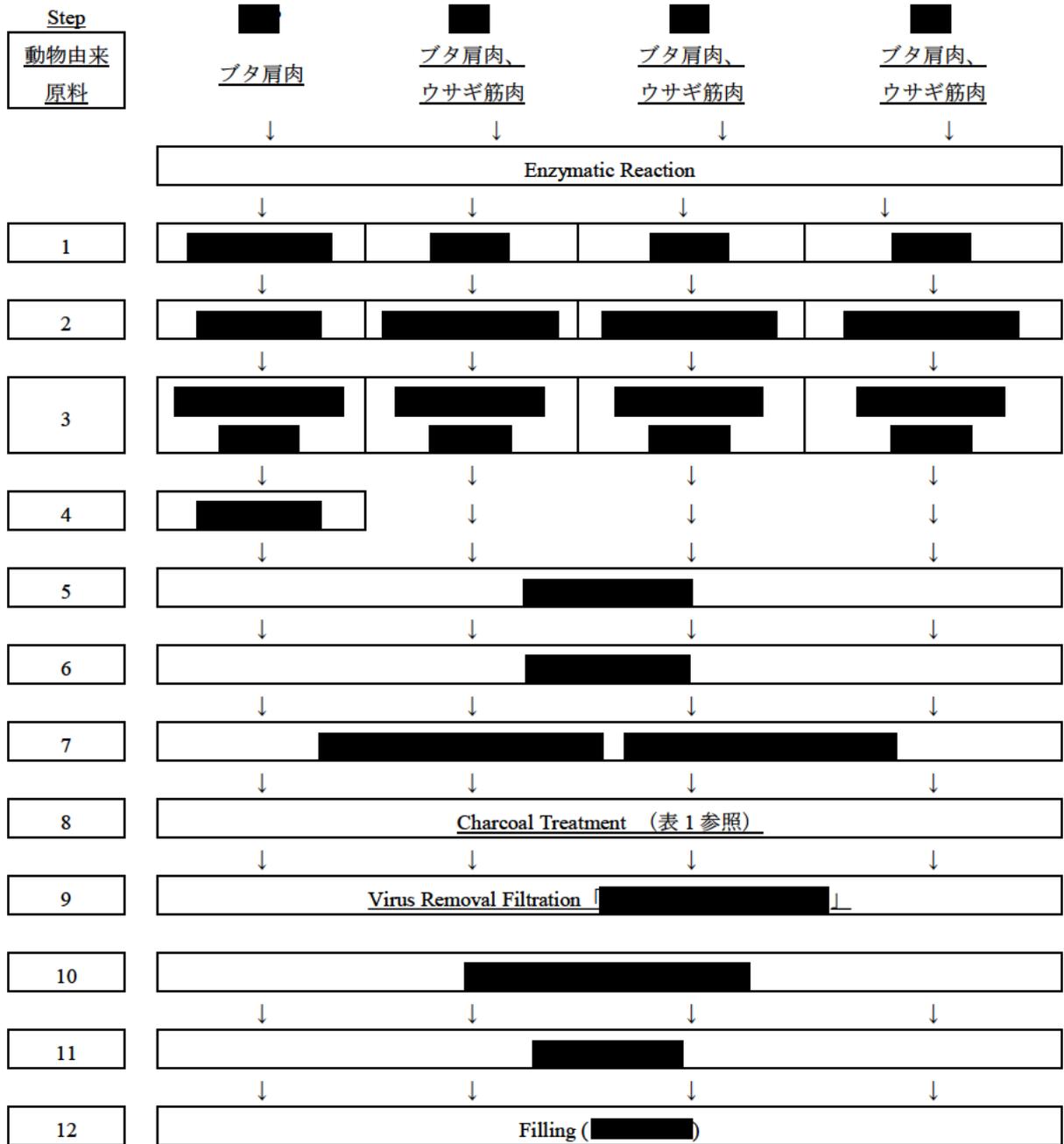
## 別紙様式 2 ( )

使用した生物由来原料又は材料の名称	の ( ) ( , , , )
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（ブタ肩肉又はウサギ筋肉）、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（ の合成酵素）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なブタ又はウサギに由来する。生物原料基準に適合する事を確認した。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	活性炭処理、ウイルス除去ろ過（別紙1）
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ICH ガイドライン Q5A に従って、製造工程のウイルスクリアランス・バリデーションを実施した（別紙2）

## 別紙様式 2 (ヘパリン)

使用した生物由来原料又は材料の名称	(ヘパリン)
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（ブタ腸粘膜）、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料等（の製造に使用するヘパリン）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なブタに由来する。生物原料基準に適合する事を確認した。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	サプライヤーA社：塩酸処理（pH、 $^{\circ}\text{C}$ 以下、分以上）、高pH処理及び過酸化水素熱酸化処理（pH、 $^{\circ}\text{C}$ 、時間）、過酢酸による中性pH酸化処理（pH、 $^{\circ}\text{C}$ 、分） サプライヤーB社：水酸化ナトリウム処理（pH、時間、）、過マンガン酸カリウム処理（pH、分間、 $^{\circ}\text{C}$ ）
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ICHガイドラインQ5Aに従って、製造工程のウイルスクリアランス・バリデーションを実施した（別紙3）

別紙 1 ■■■■■ 製造工程の概要



注) 下線部 : Step 8 及び 9 (材料のウイルス等の不活化及び除去処理)

表 1 ■■■■■ の活性炭処理工程の条件

項目	■■■■■
Charcoal concentration	g / ■■■■ mmol
Treatment temperature	■■■■■
Treatment time	min ± ■■■■ min
■■■■■	■■■■■ product (pH ■■■■)

## 別紙2 ■■■■■ 製造工程のウイルスクリアランス試験結果

■■■、■■■は■■■■、■■■及び■■■は■■■■であり、■■■■、■■■■同士のそれぞれ類似の構造であり、化学的にも類似した特性を有するため、■■■、■■■のウイルスクリアランス能を評価することで■■■及び■■■のウイルスクリアランス能を評価可能であると考ええる。

試験結果を表1に示す。各■■■の製造工程（活性炭ろ過及びウイルス除去ろ過）によって、潜在的なウイルス負荷を少なくとも4 log<sub>10</sub>減少させる効果があることが示された。

表1 ■■■■■、■■■の製造工程（活性炭ろ過及びウイルス除去ろ過工程）におけるウイルスクリアランス試験結果

製品	■■■				■■■			
試験ウイルス	ウイルス減少係数 (LRV)							
	MuLV	PRV	PV-1	PPV	MuLV	PRV	PV-1	PPV
活性炭処理	2.37	3.27	0.29 <sup>(1)</sup>	1.96	2.97	4.41	2.99	5.09
ウイルス除去ろ過	≥ 4.00 <sup>(2)</sup>	≥ 4.00 <sup>(2)</sup>	≥ 4.07	≥ 4.85	≥ 4.00 <sup>(2)</sup>	≥ 4.00 <sup>(2)</sup>	≥ 3.95	≥ 5.03
総減少係数 (LRV)	≥ 6.37	≥ 7.27	≥ 4.07	≥ 6.81	≥ 6.97	≥ 8.41	≥ 6.94	≥ 10.12

MuLV：マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、PV-1：ポリオウイルス1型、PPV：豚パルボウイルス

(1)有意な減少が確認されなかったため、考慮しなかった。

(2)ろ過による除去率は、最も小さなウイルスであるPV-1とPPVのみ実施した。

## 別紙3 ウイルスクリアランス試験結果の概要

表1 ヘパリン製造工程におけるウイルス不活化工程のウイルススクリアランス試験結果（サプライヤーA社）

製品	ヘパリン（サプライヤーA社）				
原材料	ブタ由来				
結果	ウイルス減少係数（LRV）				
試験ウイルス	XMuLV	RV-3	PRV	PPV	
ウイルス不活化工程	塩酸処理（pH ■■■、■■°C以下、■■分）	4.83	2.30	5.26	0.90 <sup>(1)</sup>
	高pH・過酸化水素熱酸化（pH 10.5■■■、■■■°C、■■■時間）	3.1	4.5	4.9	3.8
	過酢酸による中性pH酸化（pH ■■■、■■■°C、■■■分）	2.5	4.1	2.6	3.2
総減少係数（LRV）	≥ 10.4	≥ 10.9	≥ 12.7	≥ 7.00	

XMuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、PPV：ブタパルボウイルス、RV-3：レオ-3ウイルス

(1)有意な減少が確認されなかったため、考慮しなかった。

表2 ヘパリン製造工程におけるウイルス不活化工程のウイルススクリアランス試験結果（サプライヤーB社）

製品	ヘパリン（サプライヤーB社）				
原材料	ブタ由来				
結果	ウイルス減少係数（LRV）				
試験ウイルス	PRV	PRRS	PPV	PEV	
ウイルス不活化工程	水酸化ナトリウム（■■mol/L）処理（pH ■■、■■時間、■■■）	6.43	4.43	5.43	5.43
	過マンガン酸カリウム（■■%以上）熱処理（pH ■■■、■■分間、■■°C）	7.40	5.44	6.44	6.36
総減少係数（LRV）	13.83	9.87	11.87	11.79	

PRV：仮性狂犬病ウイルス、PRRS：豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、PPV：ブタパルボウイルス、PEV：ブタエンテロウイルス

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.1.1	Nomenclature	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.1.2	Structure	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3-01	Control of Materials	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3-02	32s23-linearized-pdna-coa lot-133267a	—	2021.03	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.S.2.3-03	32s23-mcb-coa lot-133266	—	2021.03	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.S.2.3-04	32s23-rcb-coa ■■■■■ lot-143823	—	2021.12	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.2.6-01	Manufacturing Process Development	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6-02	32s26-qtp-arc-154	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	Specification	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-01	Validation of Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-02	MVR, █████ method validation Report for Capping assay of mRNA-2105 DS	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	██████████	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-03	██████ Method Validation Report for POLY-A Characterization of mRNA-2105 DS by █████-HPLC with UV Detection	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	██████████	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-04	VV-QUAL-00118 v1.0: Validation of Potency Method for COVID-19 mRNA-2105 Drug Substance.	Arcturus Therapeutics, Inc.	2021.12	██████████	海外	—	参考資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6-01	Container Closure System	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6-02	32s6- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -1000ml-bottle-coa Lot <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	—	2020.08	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	海外	—	参考資料
3.2.S.6-03	32s6- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -1000ml-bottle- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	—	—	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	海外	—	参考資料
3.2.S.6-04	32s6- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -2000mL-bottle-coa Lot <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	—	2020.1	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	海外	—	参考資料
3.2.S.6-05	32s6- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -2000mL-bottle- <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	—	—	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	海外	—	参考資料
3.2.S.6-06	BTL-ARC-PDR-001: mRNA-2105 Drug Substance Extractables and Leachables Risk Assessment Report	BioTechLogic, Inc.	2022.04	Arcturus Therapeutics, Inc.	海外	—	参考資料
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.1-01	Components of the Drug Product	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-02	CoA Kolliphor P188 BASF Lot GNE08321BT	—	2020.09	BTC Europa GmbH	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-03	CoA NaCl Merck Lot K53255900 118	—	2021.02	Merck KGaA	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-04	CoA Potassium Sorbate Merck Lot K52193518	—	2020.02	Merck KGaA	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-05	CoA Sucrose Pfanstiehl Lot 41384A	—	2021.05	Pfanstiehl	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-06	CoA Tris Merck Lot E300022317	—	2020.06	Merck KGaA	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-07	3-2-p-2-1-atx-126-coa Lot NB-ATX-126-A-2_21-C0342	—	2022.08	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-08	CoA Cholesterol Lot P90390_20-C0180	—	2019.09	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-09	CoA DSPC Lot GN180PC-25_21-C0086	—	2021.04	■■■■■	海外	—	参考資料
3.2.P.2.1-10	CoA PEG-2000-DMG Lot 2006GM21_20-C0343	—	2020.11	■■■■■	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.2	Drug Product	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.3-02	██████████_01: Manufacturing History Report GMP Productions for ██████ Bulk DP	██████████	2021.09	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.3-03	██████-01960-PPQ-R-01: Process Validation Report ARCT-154 ██████ DP	██████████	2022.02	—	海外	—	参考資料
3.2.P.2.4-01	Container Closure System	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.4-02	Project P20001635 – Arcturus Therapeutics (Scott Roberts)	██████████	2020.12	██████████	海外	—	参考資料
3.2.P.2.4-03	ARCT-DOC224 : Extractable Dose Study of the Arcturus ██████████ COV19 Vaccines	Arcturus Therapeutics, Inc.	2021.11	Arcturus Therapeutics, Inc.	海外	—	参考資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.1	Manufacturers	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5-01	Process Validation and/or Evaluation	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5-02	ARCT-DOC218: Hold Time Stability of Diluted Bulk ARCT-021 Drug Product Prior to ██████████	Arcturus Therapeutics, Inc.	2021.08	Arcturus Therapeutics, Inc.	海外	—	参考資料
3.2.P.3.5-03	VV-QUAL-00896 v 1.1: Impact of mRNA-2105-Drug Substance Material Thawing Conditions ARCT-154 Drug Product Manufacture	Arcturus Therapeutics, Inc.	2023.06	Arcturus Therapeutics, Inc.	海外	—	参考資料
3.2.P.4.1	Specifications	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.1	Specifications	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.5-01	Characterisation of Impurities	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.5-02	VV-QUAL-00509: ARCT-154 DP Nitrosamine Risk Assessment.	BioTechLogic, Inc.	2023.03	Arcturus Therapeutics, Inc.	海外	—	参考資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7-01	Seal CoA <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	—	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.7-02	Seal [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.7-03	Stopper [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.7-04	Vial [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.P.7-05	BTL-ARC-PDR-002: ARCT-154 [REDACTED] Drug Product Extractables and Leachables Risk Assessment Report	Arcturus Therapeutics, Inc.	2022.06	—	海外	—	参考資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-03	Compatibility and In-Use Study of [REDACTED] ARCT- 021 with Injection Hardware at Room Temperature and Refrigerated Conditions	Arcturus Therapeutics, Inc.	2021.04	—	海外	—	参考資料
3.2.A.1-01	Facilities and Equipment [REDACTED]	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.1-02	Facilities and Equipment [REDACTED]	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.1-03	Facilities and Equipment [REDACTED]	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.1-04	Facilities and Equipment [REDACTED]	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.2-01	Adventitious Agents Safety Evaluation	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-02	32a2-animal-raw-materials-sourcing-policy expiry-2023	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-03	32a2-[REDACTED]-production-filtration-statement expiry-2024	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-04	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-05	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-06	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-07	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-08	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-09	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-10	32a2-coa-[REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.2-11	32a2-coa- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-12	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-13	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-14	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-15	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-16	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-17	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-18	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-19	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-20	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-21	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.2-22	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-23	32a2-coo- [REDACTED]	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-24	32a2- [REDACTED]-production-filtration-statement expiry-2024	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-25	32a2- [REDACTED]-production-filtration-statement expiry-2024	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-26	32a2- [REDACTED]-production-filtration-statement expiry-2024	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.2-27	32a2-viral-safety-product-notification 6-oct-2022	—	—	—	海外	—	参考資料
3.2.A.3-01	ATX-126: General Information	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-02	ATX-126: Manufacture	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-03	ATX-126: Characterization	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-04	ATX-126: Control of Excipient	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-05	ATX-126: Reference standards or Materials	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.3-06	ATX-126: Container Closure System	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-07	ATX-126: Stability	Arcturus Therapeutics, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
3.2.A.3-08	PEG2000-DMG: 一般情報	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.A.3-09	DSPC: 一般情報	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.A.3-10	コレステロール: 一般情報	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.A.3-11	規格及び試験方法: コレステロール、塩化ナトリウム及 びソルビン酸カリウム	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.A.3-12	ソルビン酸カリウム: 一般情報	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	国内	—	評価資料
3.2.A.3-13	STR-ATX-126-010 V07 Stability Study Summary Report for ATX-126 (Lot#: NB-ATX-126-A-5; NB-ATX-126-A- 6; NB-ATX-126-A-7)	■■■■■	—	—	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.3-01	Final Report on the Safety Assessment of Sorbic Acid and Potassium Sorbate.	Liebert MA	1988	—	—	J. Am. Coll. Toxicol	—
3.3-02	Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives.	EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)	2015	—	—	EFSA J	—
3.3-03	Re-examination of potassium sorbate and sodium sorbate for possible genotoxic potential.	Münzner R, et al.	1990	—	—	Food Chem Toxicol	—
3.3-04	Prepared for FDA. Mutagenic Evaluation of Compound FDA 73-4, Potassium Sorbate.	Litton Bionetics, Inc.	1974	—	—	Contract No. FDA223-74-2104	—
3.3-05	Effects of Sorbic Acid and Its Salts on Chromosome Aberrations, Sister Chromatid Exchanges and Gene Mutations in Cultured Chinese Hamster Cells.	Hasegawa MM, et al.	1984	—	—	Food Chem Toxicol	—
3.3-06	Evaluation of the Genotoxic Potential of Sorbic Acid and Potassium Sorbate.	Jung R, et al.	1992	—	—	Food Chem Toxicol	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-01	ARC-032: Immunogenicity Testing of 2nd Generation COV-19 Vaccine Candidates	—		Arcturus Therapeutics 10628 Science Center Drive #250 San Diego, CA 92121	海外	—	参考資料
4.2.1.1-02	ARC-036: Immunogenicity Testing of Four 2nd Generation COVID-19 Vaccine Candidates in Cynomolgus Monkeys	—		[REDACTED] United States	海外	—	参考資料
4.2.1.2-01	[REDACTED]: Evaluation of whole blood and lymph node transcriptomic response to ARM3013 and ARM3015	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-02	[REDACTED]: Analysis of the murine T cell response to vaccination with SARS-CoV-2 vaccine candidates ARM3013 and ARM3015	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-03	[REDACTED]: Analysis of the murine T cell response to prime-boost vaccination with SARS-CoV-2 vaccine candidates ARM3013 and ARM3015	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-04	[REDACTED]: Characterization of antibody responses following vaccination in C57BL/6J mice (in study [REDACTED])	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-05	[REDACTED]: Characterization of antibody responses following vaccination in BALB/c mice (in study ARC-086)	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-06	[REDACTED]: Efficacy of ARM3015 vaccination in a hACE2 transgenic mouse model of Sars-CoV-2 virus infection	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-07	ARC-123: COVID19 Mouse and Macaque Immunogenicity at [REDACTED]	—		[REDACTED]	海外	—	参考資料





CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-04	ARC-048:LUNAR- Lipid and mRNA PK Evaluation in Mice	—	20.~ 20.	Arcturus Therapeutics, Inc. 10628 Science Center Drive, Suite 250 San Diego, CA 92121	海外	—	参考資料
4.2.2.4-01	: Metabolite Profiling of ATX-126 in Mouse, Monkey, and Human Microsomes and Hepatocytes and in Rat and Human S9 incubations	—	20.		海外	—	参考資料
4.2.2.4-02	: Metabolite Profiling of ATX-126 in Mouse Urine, Bile, Plasma, and Liver Samples	—	20.		海外	—	参考資料
4.2.2.4-03	: Metabolite Profiling of ATX-126 in Rabbit Liver Microsomes, Liver S9, Hepatocytes, and Plasma Samples	—	20.		海外	—	参考資料
4.2.3.2-01	: A 2-Week Repeat Dose Intramuscular Injection Toxicity Study of ARCT-021 Vaccine in New Zealand White Rabbits with a 2-Week Recovery Period	—	20. ~20.	USA	海外	—	評価資料
4.2.3.2-02	: A 4-Week Repeat Dose Intramuscular Injection Toxicity Study of ARCT-021 Vaccine in New Zealand White Rabbits with a 4-Week Recovery Period	—	20. ~20.	USA	海外	—	評価資料
4.2.3.2-03	: A 4-Week Repeat Dose Intramuscular Injection Toxicity Study of ARCT-154 Vaccine in New Zealand White Rabbits with a 4-Week Recovery Period	—	20. ~20.	USA	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-01	: A Fertility and Postnatal Developmental Toxicity Study of ARCT-021 Vaccine by Intramuscular Injection in Female Rabbits	—	20. ~20.	USA	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7-01	██████: Mutagenicity screening of ATX-126	██████	20██.	██████ Canada	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-02	S22333: DSPC、Cholesterol、及びPEG2000-DMG のin silico 変異原性評価	██████	20██.	Meiji Seikaファルマ株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7.7-03	██████: ARCT-██ (██████) Bacterial Reverse Mutation Assay	██████	20██. ~20██.	██████ USA	海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-04	██████: ARCT-██ (██████) In Vitro Micronucleus Assay in TK6 Cells	██████	20██. ~20██.	██████ USA	海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-05	██████: ██████ Bacterial Reverse Mutation Assay	██████	20██. ~20██.	██████ USA	海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-06	██████: ██████ In Vitro Micronucleus Assay in TK6 Cells	██████	20██. ~20██.	██████ USA	海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-07	██████: An In Vivo Micronucleus Assay of ARCT-810 (██████) and ██████ by Intravenous (Bolus) Injection in CD-1 Mice	██████	20██. ~20██.	██████ USA	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-01	Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen.	Pallesen J et al.,	2017	—	—	Proc Natl Acad Sci USA	—
4.3-02	Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis.	Kirchdoerfer RN et al.,	2018	—	—	Sci Rep	—
4.3-03	Codon optimality, bias and usage in translation and mRNA decay.	Hanson G et al.,	2018	—	—	Nat Rev Mol Cell Biol.	—
4.3-04	Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8.	Heil F et al.,	2004	—	—	Science.	—
4.3-05	A parsimonious model for gene regulation by miRNAs.	Djuranovic S et al.,	2011	—	—	Science.	—
4.3-06	Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide.	Isabel S et al.,	2020	—	—	Sci Rep	—
4.3-07	Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution.	Zhang J et al.,	2021	—	—	Science.	—
4.3-08-01	The effect of the D614G substitution on the structure of the spike glycoprotein of SARS-CoV-2.	Benton DJ et l.,	2021	—	—	Proc Natl Acad Sci USA	—
4.3-08-02	Correction for “The effect of theD614Gsubstitution on the structure of the spike glycoprotein of SARS-CoV-2,”	Benton DJ et l.,	2021	—	—	Proc Natl Acad Sci USA	—
4.3-09	Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses.	Bos R et al.,	2020	—	—	NPJ Vaccines.	—
4.3-10	Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein.	Kirchdoerfer RN et al.,	2016	—	—	Nature	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-11	Furin cleavage of SARS-CoV-2 Spike promotes but is not essential for infection and cell-cell fusion.	Papa G et al.,	2021	—	—	PLOS Pathog	—
4.3-12	A single dose of self-transcribing and replicating RNA-based SARS-CoV-2 vaccine produces protective adaptive immunity in mice.	de Alwis R et al.,	2021	—	—	Mol Ther.	—
4.3-13	Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19.	FDA CBER	2020.06	—	—	-	—
4.3-14	EMA/117973/2021: Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2.	EMA CHMP	2021.02	—	—	-	—
4.3-15	Evaluation of the Quality, Safety and Efficacy of Messenger RNA Vaccines for the Prevention of Infectious Diseases: Regulatory Considerations, Adopted by the Seventy-fourth meeting of the World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization, 18–22 October 2021.	WHO	2021.10	—	—	-	—
4.3-16	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.	Zhou F et al.,	2020	—	—	Lancet	—
4.3-17	Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area.	Richardson S et al.,	2020	—	—	JAMA	—
4.3-18	ICU and ventilator mortality among critically ill adults with COVID-19.	Auld SC et al.,	2020	—	—	medRxiv.	—
4.3-19	Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations.	Phua J et al.,	2020	—	—	Lancet Respir Med.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-20	The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China.	Zhang W et al.,	2020	—	—	Immunology	—
4.3-21	COVID-19 and multi-organ response.	Zaim S et al.,	2020	—	—	Curr Probl Cardiol.	—
4.3-22	Clinical management of COVID-19 – Interim Guidance. May 27, 2020.	WHO	2020	—	—	-	—
4.3-23	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.	NIH	2021	—	—	-	—
4.3-24	Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.	Bhimraj A et al.,	2020	—	—	Clin Infect Dis	—
4.3-25	Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19.	FDA	2021	—	—	-	—
4.3-26	Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus.	Korber B et al.,	2020	—	—	Cell	—
4.3-27	mRNA-1723 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.	Wu K et al.,	2021	—	—	bioRxiv	—
4.3-28	Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) SmPC. Nijmegen, Netherlands: AstraZeneca Nijmegen BV. March 11, 2022.	EMA	2022	—	—	-	—
4.3-29	Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant.	Madhi SA et al.,	2021	—	—	N Engl J Med	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-30	Omicron subvariants escape antibodies elicited by vaccination and BA.2.2 infection.	Yao L et al.,	2022	—	—	Lancet infect Dis.	—
4.3-31	Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. Updated March, 2023.	CDC	2022	—	—	-	—
4.3-32	European Medicines Agency. COVID-19 Moderna Vaccine Assessment Report. EMEA/H/C/005791/000; January 6, 2021.	EMA	2021	—	—	-	—
4.3-33	Comirnaty; COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) Public Assessment Report. EMA/707383/2020; December 21, 2020. Correction 1 dated February 19,	EMA	2021	—	—	-	—
4.3-34	Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005.	WHO	2005	—	—	-	—
4.3-35	Application Number: 210922Orig1s000. Multi-Discipline Review. August 10, 2018.	CDER	2018	—	—	-	—
4.3-36	Vaccine Information Fact Sheet for Recipients and Caregivers about Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA), the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, and the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Use in Individuals 12 Years of Age and Older. Revised December 8, 2022.	FDA	2022	—	—	-	—
4.3-37	Vaccine Information Fact Sheet for Recipients and Caregivers About SPIKEVAX (COVID-19 Vaccine, mRNA), Moderna COVID-19 Vaccine, and Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Revised August 31, 2022.	FDA	2022	—	—	-	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-38	Onpattro: EPAR – Product Information. Annex I: Summary of Product Characteristics. Updated January 19, 2022.	EMA	2022	—	—	—	—
4.3-39	PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies.	Webster R et al.,	2007	—	—	Drug metabol Dispos	—
4.3-40	PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development.	Ivens I et al.,	2015	—	—	Tox Path	—
4.3-41	Council Decision-Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice, August 03, 1995.	OECD	1995	—	—	—	—
4.3-42	Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes.	Hsieh C-L et al.,	2020	—	—	Science.	—
4.3-43	Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.	Wrapp D et al.,	2020	—	—	Science.	—
4.3-44	Domains and functions of spike protein in SARS-Cov-2 in the context of vaccine design.	Xia X	2021	—	—	Viruses	—
4.3-45	Immune gene expression analysis indicates the potential of a self-amplifying Covid-19 mRNA vaccine.	Ong EZ et al.,	2022	—	—	NPJ Vaccines.	—
4.3-46	Safety profile of RNAi nanomedicines.	Barros A et al.,	2012	—	—	Adv Drug Deliv Rev.	—
4.3-47	Guidance for Industry: Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products.	FDA	2020	—	—	—	—
4.3-48	Safety evaluation of lipid nanoparticle-formulated modified mRNA in the Sprague-Dawley rat and cynomolgus monkey.	Sedic M et al.,	2018	—	—	Vet Pathol	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-49	Supplemental Materials. Safety evaluation of lipid nanoparticle-formulated modified mRNA in the Sprague-Dawley rat and cynomolgus monkey.	Sedic M et al,	2018	—	—	Vet Pathol	—
4.3-50	Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications. February 2006.	FDA	2006	—	—	-	—
4.3-51	Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection.	Khoury DS et al.,	2021	—	—	Nat Med	—
4.3-52	Immunogenicity of extended mRNA SARS-CoV-2 vaccine dosing intervals.	Grunau B et al.,	2022	—	—	JAMA	—
4.3-53	Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT12b2 mRNA vaccine.	Payne RP et al.,	2021	—	—	Cell	—
4.3-54	Delayed-interval BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination enhances humoral immunity and induces robust T cell responses.	Hall VG et al.,	2022	—	—	Nat Immunol.	—
4.3-55	Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms.	Akinc A et al.,	2010	—	—	Mol Ther.	—
4.3-56	The response of mammalian cells to double-stranded RNA.	Gantier MP et al.,	2007	—	—	Cytokine Growth Factor Rev.	—
4.3-57	Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation.	Nelson J et al.,	2020	—	—	Sci Adv.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	Meiji Seika ファ ルマ株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4-01	VSDVAC62: Validation of A Microneutralization Assay for the Detection of SARS CoV-2 Neutralizing Antibodies (SARS CoV-2-NAb) in Human Serum (SARS CoV-2 MN)	—	2020.12	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-02	VSDVAC62 Addendum 3: Validation of A Microneutralization Assay for the Detection of SARS CoV-2 Neutralizing Antibodies (SARS CoV-2-NAb) in Human Serum (SARS CoV-2 MN) Using Lower Sample Dilutions	—	2021.04	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-03	VSDVAC72: Validation of an ECL Method for the Detection of SARS-CoV-2-Spike, Nucleocapsid, and Receptor Binding Domain Antibodies in Human Serum	—	2021.01	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-04	VSDVAC83: Validation of a Multiplex ECL Method for the Detection of Antibodies to the SARS-CoV-2 Antigens Spike, Nucleocapsid, Receptor Binding Domain, Spike D614G, Spike P.1, Spike B.1.1.7, and Spike B.1.351 in Human Serum	—	2021.07	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-05	VSDVAC85: Validation of a Microneutralization Assay for the Detection of SARS CoV-2 Neutralizing Antibodies (SARS CoV-2-NAb) for the South African Variant in Human Serum (SARS CoV-2 MN SA)	—	2021.11	██████████, USA	海外	—	評価資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.4-06	VSDVAC120: Validation of A Microneutralization Assay for the Detection of SARS CoV-2 Neutralizing Antibodies (SARS CoV-2-NAb) for the Delta Spike B.1.617.2 Variant in Human Serum (SARS CoV-2 MN D)	—	2022.03	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-07	VSDVAC122: Validation of A Microneutralization Assay for the Detection of SARS CoV-2 Neutralizing Antibodies (SARS CoV-2-NAb) for the Omicron Spike BA.1 Variant in Human Serum (SARS CoV-2 MN O)	—	2022.06	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-08	VSDVAC114: A Neutralization Assay for the Detection of Antibodies that Block the Binding of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) to SARS-CoV-2 Spike Antigens	—	2023.03	██████████, USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-09	QTKT-VR-03: Vietnamese Nation Institute of Hygiene and Epidemiology Assay Verification: SARS-CoV-2 Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT)	—	2021.10	Vietnamese Nation Institute of Hygiene and Epidemiology	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-10	NV05-VR02-QT.5.1.8: Vietnamese National Institute of Hygiene and Epidemiology Assay Verification: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Detection Technique Using the Biological Product SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test Kit	—	2022.10	Vietnamese Nation Institute of Hygiene and Epidemiology	海外	—	評価資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.1.4-11	QTKT-VRCM-05.03-04: Vietnamese National Institute of Hygiene and Epidemiology Assay Verification: Quantification of IgG Antibodies Against SARS-CoV-2 Spike Protein	—	2019.10	Vietnamese Nation Institute of Hygiene and Epidemiology	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-12	1186268-Wuhan: METHOD VALIDATION REPORT Semi Quantitative Determination of PhenoSense Anti-SARS CoV-2 (Pseudovirus) – Variant Wuhan D614 in Serum Samples by Neutralization Using Thermofisher Luminoskan Luminometer	—	2022.05	Secondary Site Validation, [REDACTED] Originating Site: [REDACTED]	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-13	1186268-BA4/5: METHOD VALIDATION REPORT Semi Quantitative Determination of PhenoSense Anti-SARS CoV-2 (Pseudovirus) – Variant Wuhan D614, Variant Delta and Variant Omicron (BA.4 and BA.5) in Serum Samples by Neutralization Using Thermofisher Luminoskan Luminometer	—	2023.06	Secondary Site Validation, [REDACTED] Originating Site: [REDACTED] s USA	海外	—	評価資料	—
5.3.1.4-14	VR_IC_S_MJSK-1_Sars-CoV-2_00365: Validation report for intracellular staining of stimulated PBMCs	—	2023.05	[REDACTED]	海外	—	評価資料	—
5.3.5.1-01	ARCT-154-01: A Randomized, Observer-Blind, Controlled Study to Assess the Safety, Immunogenicity and Efficacy of the SARS-CoV-2 Self-Amplifying RNA Vaccine ARCT-154 in Adults. The ARCT-154 Self-Amplifying RNA Vaccine Study	Arcturus	20[REDACTED]-[REDACTED]	ベトナム	海外	—	評価資料	提出

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.5.1-02	ARCT-021-01: A Phase 1/2 Randomised, Double Blinded, Placebo Controlled, Ascending Dose Study To Assess the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of ARCT-021 in Healthy Adult Participants	Arcturus	2020.11.15 - 2021.03.31	Singapore	海外	—	参考資料	提出
5.3.5.1-03	ARCT-021-04: A Phase 2 Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of the SARS CoV-2 Vaccine ARCT 021 in Healthy Adult Participants	Arcturus	2020.11.15 - 2021.03.31	Singapore	海外	—	評価資料	提出
5.3.5.1-04	ARCT-154-J01: 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	Meiji Seika ファルマ株式会社	2020.11.15 - 2021.03.31	日本	国内	—	評価資料	提出
5.3.5.1-05	ARCT-165-01: A Phase 1/2 Randomized, Observer-Blind Study of the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of 3 SARS-CoV-2 RNA Vaccine Candidates in Adults Previously Vaccinated and Not Previously Vaccinated Against SARS-CoV-2	Arcturus	2020.11.15 - 2021.03.31	Singapore	海外	—	評価資料	提出
5.3.5.2-01	ARCT-021-02: A Phase 2A, Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Long-Term Immunogenicity of ARCT-021	Arcturus	2020.11.15 - 2021.03.31	Singapore	海外	—	参考資料	提出

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ提出
5.3.7-01	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	Meiji Seika ファルマ株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7-02	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7-03	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7-04	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7-05	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	Meiji Seika ファルマ株式会社	—	—	—	—	—	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-01	Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries.	Andersson NW, et al.	2023	—	—	medRxiv	—
5.4-02	Comirnaty Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000. 19 February 2021.	EMA CHMP	2021	—	—	—	—
5.4-03	Reduced neutralisation of the Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 variant of concern following vaccination.	Davis C, et al.	2021	—	—	PLoS Pathog	—
5.4-04	Guidance for industry: Toxicity grading scale for healthy volunteers enrolled in preventative vaccine clinical trials. 2007.	DHHS CBER	2007	—	—	—	—
5.4-05	Infection and vaccine-induced neutralizing-antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 variants.	Edara V-V, et al.	2021	—	—	New Engl J Med.	—
5.4-06	Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. June 2020.	FDA CBER	2020	—	—	—	—
5.4-07	COMIRNATY Clinical Review Memorandum, Biologics License Application STN 125742/0. 23 August 2021.	FDA CBER	2021	—	—	—	—
5.4-08	SPIKEVAX Clinical Review Memorandum, Biologics License Application STN 125752/0.	FDA CBER	2022	—	—	—	—
5.4-09	Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization.	Planas D, et al.	2021	—	—	Nature	—
5.4-10	COVID-19 Vaccine Moderna Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/005791/0000.	CHMP	2022	—	—	—	—