

審査報告書

令和6年9月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] コスタイベ筋注用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和6年5月31日
[剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA を 0.10 mg 含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10の2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
[特記事項] 「医薬品の承認事項一部変更承認申請並びに当該申請に係る審査及び調査の取扱いについて」(令和6年5月21日付け医薬薬審0521第7号)及び「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」(令和6年8月22日付け医薬薬審発0822第1号)に基づく申請及び迅速審査
医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法及び用量]

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。

1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告

令和6年9月6日

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

申請品目

- [販売名] コスタイベ筋注用
 [一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
 [申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
 [申請年月日] 令和6年5月31日
 [剤形・含量] 1バイアル中に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA を 0.10 mg 含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。

1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

以下の製剤に適用する

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (オミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年1月以降、COVID-19の世界的な流行が繰り返されてきたが、2023年5月5日、世界保健機関（WHO）により、COVID-19による国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern: PHEIC）の終結が宣言された。本邦においては、2023年5月8日付けでCOVID-19の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」（2類相当）から「5類感染症」に変更され¹⁾、2024年3月31日をもってSARS-CoV-2ワクチンの特例臨時接種は終了となった。

しかしながら、現在も感染性、伝播性等が変化したSARS-CoV-2変異株が出現し、断続的に流行を繰り返しており、SARS-CoV-2既感染者であっても再度感染し、COVID-19を発症する者も少なくない。また、一部のCOVID-19発症者には罹患後症状（いわゆる後遺症）の報告がある。2024年度以降のSARS-CoV-2ワクチンの接種は、個人の重症化予防により重症者を減らすことを目的とし、定期接種（B類疾病）として高齢者等を対象として行われることとなっており、公衆衛生上、流行株に対する有効なSARS-CoV-2ワクチンの供給が引き続き求められている。

本剤は、VEEV由来のレプリカーゼタンパク質及びSARS-CoV-2のSタンパク質全長をコードするmRNAを有効成分とするワクチンであり、起源株に対応する1価ワクチン（1価（起源）ワクチン）として「SARS-CoV-2による感染症の予防」の効能・効果で2023年11月28日に製造販売承認された。申請者は、2024年度の秋冬接種に供給するワクチンとしてSARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統に対応した1価ワクチン（1価（JN.1）ワクチン）を開発し、1価（JN.1）ワクチンの品質試験成績及び非臨床試験成績、並びにSARS-CoV-2オミクロン株BA.4-5系統に対応した2価（起源／BA.4-5）ワクチンの非臨床試験成績、臨床試験成績及び品質試験成績等に基づき、本剤の1価（JN.1）ワクチンの追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、厚生労働省による「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受け、開発されている。

本剤の1価（起源）ワクチンは、ベトナムにおいて2021年12月に緊急使用許可申請が行われ、欧州において2023年5月に承認申請されているが、2024年8月末時点で本邦以外に本剤が承認又は使用許可されている国又は地域はない。

なお、本審査報告書ではSARS-CoV-2の異なる株に対応するワクチンに係る用語として、以下のとおり用いる。

- 1価（起源）ワクチン：起源株のSタンパク質全長をコードする配列を含むmRNAを有効成分とするワクチン
- 2価（起源／BA.1）ワクチン：起源株及びオミクロン株BA.1系統のSタンパク質全長をコードする配列を含むmRNAを有効成分とするワクチン
- 2価（起源／BA.4-5）ワクチン：起源株及びオミクロン株BA.4／BA.5系統のSタンパク質全長をコードする配列を含むmRNAを有効成分とするワクチン
- 1価（XBB.1.5）ワクチン：オミクロン株XBB.1.5系統のSタンパク質全長をコードする配列を含むmRNAを有効成分とするワクチン
- 1価（JN.1）ワクチン：オミクロン株JN.1系統のSタンパク質全長をコードする配列を含むmRNAを有効成分とするワクチン

¹⁾ 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令」（令和5年4月28日付け厚生労働省令第74号）

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において承認事項への追加が求められている 1 価 (JN.1) ワクチンは、SARS-CoV-2 のオミクロン株 JN.1 系統のスパイクタンパク質の全長 (S1 及び S2) 及び VEEV 由来のレプリカーゼタンパク質 (nsP1、nsP2、nsP3 及び nsP4) をコードする mRNA を LNP に封入し、凍結乾燥したワクチンである。RNA 配列の変更 (S タンパク質のオミクロン株 JN.1 系統への変更、[REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED])、[REDACTED] の変更及び一部の製剤工程を行う製造所の変更を除き、1 価 (JN.1) ワクチンの原薬及び製剤は、1 価 (起源) ワクチンと同様の製造方法で製造される。

mRNA 原薬が細胞内で機能することを確認するために、原薬の力価試験 ([REDACTED] を [REDACTED] に [REDACTED]、[REDACTED] を [REDACTED] で [REDACTED] 試験) が設定されていたが、以下の検討から、力価試験を削除しても原薬及び製剤の品質特性の評価に問題はないと判断され、本申請において原薬の力価試験は規格試験から削除された。なお、力価試験は [REDACTED] として今後も実施される。

- 原薬の力価は [REDACTED] と相関があること、原薬の力価の [REDACTED] は [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED]) と [REDACTED] ことが確認されていること。
- 製剤において力価試験が適切に設定されていること。

機構は、申請された 1 価 (JN.1) ワクチンの他、1 価 (起源) ワクチン、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチン等の品質試験成績に基づき審査を行った。審査中に提出された成績については、原薬及び製剤の品質に関して特段の懸念は認められず、1 価 (JN.1) ワクチンの品質特性は、S タンパク質をコードする領域の RNA 配列等の変更を除き、1 価 (起源) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンと同等であることを確認した。なお、[REDACTED] の [REDACTED] が免疫原性及び安全性プロファイルに与える影響については、非臨床薬理試験 (3.1.2 及び 3.1.3 参照) 等において評価されている。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験として、申請された製剤である 1 価 (JN.1) ワクチンの他、1 価 (起源) ワクチン、1 価 (XBB.1.5) ワクチン及び臨床試験に使用された 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの効力を裏付ける試験の成績が提出された。

本項では、提出された試験成績のうち、申請された製剤である 1 価 (JN.1) ワクチンの他、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン及び [REDACTED] の [REDACTED] の影響を評価した試験成績を示す。なお、いずれの試験も投与経路は筋肉内投与である。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 1価 (JN.1) ワクチンの免疫原性 (CTD 4.2.1.1-06)

BALB/c マウス (雌 8 例/群) に、1 価 (JN.1) ワクチンを 1 回投与 (RNA 量として 2 µg) し、投与 28 日後に血清中の中和抗体価 (シュードウイルスを用いたマイクロ中和活性試験) を測定した結果、オミクロン株 BA.4-5 及び XBB.1.5 系統に対する中和抗体の GMT は中和アッセイの検出限界付近であったが、その他のオミクロン株亜系統 (BA.2.86.1、JN.1、JN.4、XDQ.1、KP.2、KP.3 及び LB.1) に対する中和抗体の誘導 (GMT : 785~3233) が確認された。

また、BALB/c マウス (雌 8 例/群) に、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン及び 1 価 (XBB.1.5) ワクチンをそれぞれ RNA 量として 0.1 µg で 1 回投与し、初回投与 69 日後に 1 価 (JN.1) ワクチンを 1 回投与 (RNA 量として 2 µg) した。2 回目投与 28 日後に血清中の中和抗体価 (シュードウイルスを用いたマイクロ中和活性試験) を測定した結果、測定したすべてのオミクロン株亜系統 (BA.4-5、XBB.1.5、BA.2.86.1、JN.1、JN.4、XDQ.1、KP.2、KP.3 及び LB.1) に対する中和抗体の誘導 (GMT : 1598~4753) が確認された。

3.1.2 [] の有無による 1 価 (起源) ワクチンの免疫原性への影響 (CTD 4.2.1.1-01 (参考資料))

BALB/c マウス (雌 5 例/群) に、[] に [] を有する (以下、「[] 有り」) 1 価 (起源) ワクチン、[] 有り 1 価 (BA.4-5) ワクチン又は [] の [] を [] した (以下、「[] 無し」) 1 価 (起源) ワクチン、[] 無し 1 価 (BA.4-5) ワクチンを、それぞれ 1 回投与 (RNA 量として 2 µg) した。投与 14、28 及 56 日後の血清中の起源株又はオミクロン株 BA.5 系統に対する抗 S タンパク質抗体価を測定した結果、いずれも免疫誘導が認められた。また、投与 56 日後の起源株に対する抗 S タンパク質抗体価が [] 有り 1 価 (起源) ワクチン投与群に比べて [] 無し 1 価 (起源) ワクチン投与群においてやや高い値を示したこと (GMT : 2092 vs 3018) を除き、[] の有無による有意な差は認められなかった。

3.1.3 [] の有無による 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの免疫原性への影響 (CTD 4.2.1.1-03 (参考資料))

BALB/c マウス (雌 5 例/群) に、[] 有り 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン又は [] 無し 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンを 1 回投与 (RNA 量として 2 µg) し、投与 14、27、42 及び 54 日後の血清中の起源株及びオミクロン株 BA.5 系統に対する抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価を測定した。

いずれのワクチン投与群も抗 S タンパク質抗体及び中和抗体の誘導が認められた。また、[] 無し 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン投与群は、[] 有り 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン投与群に比べて高い抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価が認められた。

BALB/c マウス (雌 5 例/群) に、レプリカーゼタンパク質をコードせず、S タンパク質のみをコードする [] 有り 1 価 (起源) ワクチン (RNA 量として 2 µg) を 1 回投与し、初回投与 42 日後に [] 有り 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン又は [] 無し 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンを 1 回投与 (RNA 量として 2 µg) した。2 回目投与 14、27 及び 42 日後の血清中の起源株及びオミクロン株 BA.5 系統に対する抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価を測定した結果、全ての評価時点において、いずれのワクチン投与群も起源株、オミクロン株 BA.5 系統に対して同程度の抗 S タンパク質抗体及び中和抗体の誘導が認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、以下のとおり説明している。

本剤の効力を裏付ける試験の結果から、本剤の変異株対応ワクチンが、対応するそれぞれの変異株に対して免疫原性を示すことを確認した。また、本剤の1価（JN.1）ワクチンが、JN.1系統をはじめ、現在の流行株を含むオミクロン株の様々な亜系統（KP.3系統を含む）に対する中和抗体を誘導した。

の の によるワクチンの免疫原性への影響については、本剤1回目投与後の一部評価時点では差異が認められたものの（3.1.2及び3.1.3）、2回目投与後を含むその他の評価時点において一貫した傾向は認められず、本剤の免疫原性に特段の影響を与えないことを確認した。

機構は、提示された非臨床薬理試験成績に基づく申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請において、「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する資料として、表1に示す2試験が提出された。ARCT-154-J01試験は初回承認時に提出された試験であるが、本申請において治験薬接種180日後までの追加データを含む報告書が参考資料として提出された。

表1 臨床試験の概略

試験名 (実施国)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	試験の 目的
ARCT-2301-J01 (日本)	III	初回免疫及び追加免疫としてコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン ^{a)} を2～4回接種し、さらに追加免疫としてコミナティ2価ワクチン ^{b)} を3カ月以上前に接種した18歳以上の健康成人	930例 本剤群 465例 コミナティ群 465例	本剤の2価（起源/BA.4-5）ワクチン ^{c)} 5µg又はコミナティの2価（起源/BA.4-5）ワクチン30µgを1回筋肉内接種	免疫原性 安全性
ARCT-154-J01 (日本)	III	初回免疫として起源株のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンを2回接種し、追加免疫としてコミナティ1価（起源）ワクチンを3カ月以上前に接種した18歳以上の健康成人	828例 本剤群 420例 コミナティ群 408例	本剤の1価（起源）ワクチン5µg又はコミナティの1価（起源）ワクチン30µgを1回筋肉内接種	免疫原性 安全性

a) コミナティ又はスパイクバックスの1価（起源）ワクチン、2価（起源/BA.1）ワクチン又は2価（起源/BA.4-5）ワクチン。

b) コミナティの2価（起源/BA.1）ワクチン又は2価（起源/BA.4-5）ワクチン

c) B.1系統（D614G）等の変異を含む起源株のSタンパク質をコードするRNA 2.5µg及びオミクロン株BA.4-5系統のSタンパク質をコードするRNA 2.5µgを含むワクチン

評価資料であるARCT-2301-J01試験の概略を以下に示す。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01：ARCT-2301-J01 試験、実施期間：2023年9月～実施中、データカットオフ日：2023年12月17日）

過去にコミナティ又はスパイクボックスの1価（起源）ワクチン、2価（起源/BA.1）ワクチン又は2価（起源/BA.4-5）ワクチンを2～4回接種し、直近の追加免疫としてコミナティの2価（起源/BA.1）ワクチン又は2価（起源/BA.4-5）ワクチンを3カ月以上前に接種した18歳以上の健康成人（目標例数：850例²⁾（本剤群425例、コミナティ群425例）を対象に、本剤の2価（起源/BA.4-5）ワクチンの安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化評価者盲検³⁾ 実薬対照並行群間比較試験が国内9施設で実施された。

用法・用量は、本剤の2価（起源/BA.4-5）ワクチン5 μ g又はコミナティの2価（起源/BA.4-5）ワクチン0.3 mL⁴⁾を1回筋肉内接種とされた。

無作為化された930例⁵⁾（本剤群465例、コミナティ群465例）全例に1回以上治験薬が接種され、全ての安全性データ欠測1例及び重複接種2例を除外した927例（本剤群463例、コミナティ群464例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、起源株に対する中和抗体価データがない被験者を除いた本剤群460例、コミナティ群462例がFASとされた。FASのうち、治験薬接種前のSARS-CoV-2のヌクレオカプシドに対する抗体が陽性の被験者及び治験実施計画書からの重要な逸脱があった被験者を除いた本剤群398例、コミナティ群405例がPPS-1、治験実施計画書からの重要な逸脱があった被験者のみを除いた本剤群455例、コミナティ群458例がPPS-2とされた。

免疫原性の主要評価項目は、PPS-1集団における治験薬接種28日後におけるオミクロン株BA.4-5系統に対する中和抗体のGMT及びSRR（追加免疫前の中和抗体価（LLOQ未満の場合はLLOQの1/2）から4倍以上上昇した被験者の割合）とされ、以下の2点を同時に満たす場合に本剤のコミナティに対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- 本剤群のコミナティ群に対するGMR（本剤群/コミナティ群）の両側95%CIの下限値が0.67を上回る
- 本剤群とコミナティ群のSRRの差（本剤群－コミナティ群）の両側95%CIの下限値が－10%を上回る

治験薬接種28日後における免疫原性の主要評価項目の結果は表2のとおりであった。オミクロン株BA.4-5系統に対する中和抗体のGMR及びSRRの差の両側95%CIの下限値は、非劣性の限界値とされた0.67及び－10%を上回り、事前に規定された非劣性の基準が達成された。

²⁾ 免疫原性についてGMRを1.0、中和抗体価の標準偏差を0.62、各接種群のSRRをいずれも80%と仮定。コミナティに対する本剤のGMT及びSRRの非劣性（GMRの非劣性マージンは0.67、SRRの非劣性マージンは10%、有意水準は片側2.5%）を90%以上の検出力で検証するためには、解析対象例数は340例/群が必要になる。割付症例の20%程度が接種前感染又は逸脱して主要解析対象集団から除外されると仮定し、本試験における割付症例を850例（425例/群）と設定した。

³⁾ 治験責任医師、実施医療機関の担当者、被験者、試験実施を監視した機関の担当者及び治験依頼者が盲検とされた。

⁴⁾ コミナティ0.3 mLは、トジナメラン及びファムトジナメラン（RNA質量比として等量含有）のRNA量として30 μ g。

⁵⁾ 性別、年齢（65歳未満/以上）、直近接種したコミナティ2価ワクチンの種類（2価：起源/BA.1又は2価：起源/BA.4-5）、直近のSARS-CoV-2ワクチン接種からの期間（5カ月未満/以上）を層別因子とした無作為化が実施された。

表 2 治験薬接種 28 日後におけるオミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体価の比較
(ARCT-2301-J01 試験：PPS-1 集団)

	中和抗体価			中和抗体反応率			
	N	GMT ^{a)}	GMR ^{a)}	N	n	SRR (%) ^{b)}	SRR の差 ^{c)}
本剤群 (2 価：起源/BA.4-5)	398	6489.4 [2787.9, 15105.5]	1.49 [1.26, 1.76]	398	250	62.8 [57.9, 67.6]	7.2 [0.6, 13.7]
コミナティ群 (2 価：起源/BA.4-5)	405	4357.5 [1871.2, 10147.5]		405	225	55.6 [50.6, 60.5]	

[] は両側 95%CI、N=解析対象例数

n=抗体反応例数。抗体反応の定義は、追加接種前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。なお、定量範囲 (LLOQ~ULOQ) は 40~89947 (オミクロン BA.4-5 株) である。

- a) 対数変換した中和抗体価について、接種群、性別、2 価ワクチンの種類、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種日からの期間 (5 カ月未満/以上) を因子、年齢を共変量とした共分散分析に基づき算出。
b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出。
c) 性別、年齢 (65 歳未満/以上)、直近接種したコミナティ 2 価ワクチンの種類、直近の SARS-CoV-2 ワクチン接種からの期間 (5 カ月未満/以上) を調整因子とした Miettinen-Nurminen 法に基づき算出。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象⁶⁾ (局所性 (紅斑、腫脹、硬結、圧痛、疼痛) 及び全身性 (発熱、関節痛、悪寒、下痢、めまい、頭痛、倦怠感、悪心、嘔吐、筋肉痛)) : 治験薬接種後 7 日間
 - 特定外有害事象 (治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後 28 日間
 - 重篤な有害事象、注目すべき有害事象 : 治験薬接種 180 日間
- 特定有害事象を表 3 に示す。

表 3 特定有害事象 (ARCT-2301-J01 試験：安全性解析対象集団)

MedDRA PT	本剤群 (2 価：起源/BA.4-5) N=463		コミナティ群 (2 価：起源/BA.4-5) N=464	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	439 (94.8)	0	441 (95.0)	2 (0.4)
紅斑	47 (10.2)	0	52 (11.2)	0
腫脹	56 (12.1)	0	68 (14.7)	2 (0.4)
硬結	45 (9.7)	0	78 (16.8)	0
圧痛	430 (92.9)	0	427 (92.0)	0
疼痛	379 (81.9)	0	378 (81.5)	0
全身性 (全体) ^{a)}	264 (57.0)	5 (1.1)	244 (52.6)	6 (1.3)
発熱 ^{b)}	93 (20.1)	1 (0.2)	72 (15.5)	5 (1.1)
関節痛	82 (17.7)	0	72 (15.5)	0
悪寒	69 (14.9)	0	59 (12.7)	0
下痢	18 (3.9)	0	15 (3.2)	0
めまい	9 (1.9)	0	8 (1.7)	1 (0.2)
頭痛	118 (25.5)	3 (0.6)	110 (23.7)	1 (0.2)
倦怠感	177 (38.2)	2 (0.4)	157 (33.8)	2 (0.4)
悪心	14 (3.0)	1 (0.2)	9 (1.9)	0
嘔吐	2 (0.4)	0	3 (0.6)	0
筋肉痛	89 (19.2)	0	97 (20.9)	1 (0.2)

N=解析対象例数、n=発現例数

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

b) 37.5°C以上 (腋窩体温)

⁶⁾ 有害事象の重症度は米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス (Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

いずれかの群に1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応は表4のとおりであった。

Grade3以上の特定外有害事象は、本剤群5例(1.1%)、コミナティ群1例(0.2%)に認められた。本剤群では発熱2例、インフルエンザ、上肢骨折、咳嗽各1例、コミナティ群ではインフルエンザ各1例であり、いずれも治験薬接種と関連なしと判定された。

表4 いずれかの群に1%以上認められた特定外有害事象及び副反応 (ARCT-2301-J01 試験：安全性解析対象集団)

MedDRA PT	有害事象		副反応	
	本剤群 (2価：起源/BA.4-5) (N=463)	コミナティ群 (2価：起源/BA.4-5) (N=464)	本剤群 (2価：起源/BA.4-5) (N=463)	コミナティ群 (2価：起源/BA.4-5) (N=464)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	73 (15.8)	82 (17.7)	34 (7.3)	41 (8.8)
上咽頭炎	13 (2.8)	8 (1.7)	0	0
インフルエンザ	6 (1.3)	5 (1.1)	0	0
鼻漏	5 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	3 (0.6)	10 (2.2)	3 (0.6)	10 (2.2)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)

N=解析対象例数、n=発現例数

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査の方針について

一般的に、新型コロナウイルスワクチンの抗原株を変更する際には、抗原株の変更前後のワクチンでの品質特性に関して分析・評価を行う必要があるとされ、臨床試験成績により、標的とした新たな抗原株に対する免疫原性を有するとともに、安全性が変更前のワクチンと大きな相違がないことを明らかにする必要があるとされている（「新型コロナウイルスワクチンの株の変更に関する取扱い等について」（令和6年5月23日付け医薬薬審発0523第1号医薬監麻発0523第3号））。

申請者は、本剤の1価（JN.1）ワクチンの開発方針について、以下のように説明している。

本剤は、抗原株の変更により、Sタンパク質をコードするmRNAの配列等の一部が変更されることを除き、共通のレプリカーゼ配列のmRNAを含有し、LNP組成も同一である。主に発現するSARS-CoV-2のSタンパク質のみが異なることから、抗原株を変更したワクチンの品質特性、免疫原性、安全性及び忍容性のプロファイルは、抗原株によらず同様であると予想される。そのため、既承認の1価（起源）ワクチンを親ワクチンとして、今後流行する可能性がある新規変異株について臨床開発を行った。

具体的には、本剤の2価（起源/BA.4-5）ワクチンは、既承認の1価（起源）ワクチンと同様の製造方法で製造した起源株及びオミクロンBA.4-5系統に対応する2価ワクチンであることから、2価（起源/BA.4-5）ワクチンが1価（起源）ワクチンと安全性プロファイルが異なること、及び2価（起源/BA.4-5）ワクチンを用いた臨床試験の免疫原性の成績から有効性が確認されることによりプラットフォームを確立する方針とした。その上で、1価（JN.1）ワクチンの非臨床試験成績及び品質試験成績に基づき、1価（JN.1）ワクチンの有効性及び安全性を評価する方針とした。

機構は本審査の方針について、以下のように考える。

本申請で提出された品質に係る資料から、1価（JN.1）ワクチンの品質特性は、Sタンパク質をコードする領域のmRNAの配列等の変更を除き、1価（起源）ワクチン及び2価（起源/BA.4-5）ワクチンと

同等であることが確認され（2 参照）、非臨床薬理試験においてマウスに 1 価（JN.1）ワクチン、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンを投与した場合の免疫応答が確認されている（3 参照）。

国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01 試験）では、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの有効性（免疫原性）及び安全性が検討され、既承認の 1 価（起源）ワクチンの臨床試験成績に加えて、審査で提出された 1 価（JN.1）ワクチンの品質試験成績及び非臨床試験成績を確認し、1 価（JN.1）ワクチンの有効性及び安全性を評価するという変異株ワクチンへの開発アプローチは本剤にも適用可能と考える。

以上を踏まえ、提出された臨床試験及び非臨床試験成績等に基づき評価した。

7.R.2 有効性について

本申請で提出された 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫に係る国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01）における免疫原性について、申請者は以下のように説明している。

国内での変異株に対するワクチンの評価方法を示した「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 4）親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」（令和 4 年 7 月 15 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）において、新規追加免疫ワクチンが既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと類似の作用機序を持つ場合、新規追加免疫ワクチンの有効性評価には免疫原性の指標が利用可能であり、臨床試験の主要評価項目は、開発する SARS-CoV-2 株に対する中和抗体価の GMT 及び SRR とし、適切な対照薬に対する新規追加免疫ワクチンの非劣性を検証する必要があるとされている。これを踏まえ、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫に係る ARCT-2301-J01 試験では、治験薬接種 28 日後のオミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体価の GMT 及び SRR を主要評価項目とした。また、対照薬はコミナティの 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンとし、これに対する本剤の 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの非劣性の検証を目的として試験を実施した。その結果、コミナティに対する本剤の非劣性が検証された（7.1.1 参照）。なお、副次評価項目として、上記の非劣性が検証された場合に計画していた優越性の基準（GMR の 95%CI 下限値が 1 を上回り、SRR 差の 95%CI 下限値が 0 を上回る）を満たした。

また、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する免疫原性に加えて、起源株又はオミクロン株 XBB.1 系統に対する免疫原性も評価した。ARCT-2301-J01 試験における治験薬接種前後の各株に対する免疫原性の結果は表 5 のとおりであった。いずれの株又は系統に対しても本剤の 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの接種により中和抗体価の上昇が確認された。

以上より、本剤は抗原株を変更しても親ワクチンと同様の免疫原性を示し、既承認ワクチンと同等以上の有効性が期待できると申請者は考える。

表5 血中抗 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.4-5 系統、起源株及びオミクロン株 XBB.1.5 系統)
中和抗体価 GMT、GMFR 及び抗体反応率 (ARCT-2301-J01 : PPS-1 集団)

	オミクロン株 BA.4-5 系統		起源株		オミクロン株 XBB.1.5 系統	
	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=398	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=405	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=398	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=405	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=398	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=405
ベースライン						
GMT ^{a)}	879.1 [749.7, 1030.8]	812.6 [688.4, 959.1]	2131.8 [1908.7, 2381.0]	2025.7 [1804.6, 2274.0]	105.9 [91.7, 122.3]	98.5 [85.2, 113.9]
治験薬接種 28 日後						
GMT ^{b)}	6489.4 [2787.9, 15105.5]	4357.5 [1871.2, 10147.5]	9435.1 [5186.5, 17164.0]	6524.2 [3585.2, 11872.3]	1114.5 [455.3, 2727.9]	684.4 [279.5, 1675.9]
GMFR ^{a)}	6.91 [6.17, 7.75]	5.05 [4.59, 5.56]	4.11 [3.75, 4.50]	3.00 [2.80, 3.21]	7.45 [6.65, 8.33]	4.96 [4.49, 5.49]
GMR ^{b)}	1.49 [1.26, 1.76]		1.45 [1.28, 1.63]		1.63 [1.36, 1.94]	
抗体反応率						
例数 (n)	250	225	177	130	278	214
SRR (%) ^{c)}	62.8 [57.9, 67.6]	55.6 [50.6, 60.5]	44.5 [39.5, 49.5]	32.1 [27.6, 36.9]	69.8 [65.1, 74.3]	52.8 [47.8, 57.8]
SRR の差 ^{d)}	7.2 [0.6, 13.7]		12.5 [5.9, 19.0]		16.7 [10.1, 23.2]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI、PPS-1 集団は感染歴あり被験者 (抗 N 抗体陽性) を除く (7.1.1 参照)
n=抗体反応例数。抗体反応例の定義及び定量範囲 (オミクロン株 BA.4-5、起源株及び XBB.1.5) は表 2 に同じ。

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

b) 対数変換した中和抗体価について、接種群、2 価ワクチンの種類、既接種ワクチン最終接種からの期間、性別を因子、年齢 (連続変数) を共変数とした共分散分析。

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出。

d) 2 価ワクチンの種類、既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢を調整因子とした Miettinen-Nurminen 法に基づき算出。

7.R.2.1 年齢、感染歴別の抗体価について

年齢層別の有効性について免疫原性を検討した結果、表 6 のとおりであった。65 歳以上の例数が限られるため解釈には限界があるが、年齢層間の結果に明確な差異は認められなかった。

表 6 オミクロン株 BA.4-5 に対する年齢層別 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体反応率
(ARCT-2301-J01 試験 : PPS-1 集団)

	全体		18 歳以上 65 歳未満		65 歳以上	
	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=398	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=405	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=369	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=374	本剤群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=29	コミナティ群 (2 価 : 起源/BA.4-5) N=31
ベースライン						
GMT ^{a)}	879.1 [749.7, 1030.8]	812.6 [688.4, 959.1]	927.9 [785.8, 1095.7]	825.6 [695.9, 979.4]	442.0 [264.1, 739.8]	671.1 [332.9, 1352.7]
治験薬接種 28 日後						
GMT ^{b)}	6489.4 [2787.9, 15105.5]	4357.5 [1871.2, 10147.5]	6749.3 [2907.6, 15666.9]	4514.6 [1943.5, 10487.3]	4465.0 [1857.0, 10735.7]	3156.7 [1397.3, 7131.5]
GMFR ^{a)}	6.91 [6.17, 7.75]	5.05 [4.59, 5.56]	6.73 [5.98, 7.57]	5.10 [4.62, 5.63]	9.79 [6.33, 15.13]	4.53 [3.12, 6.59]
GMR ^{b)}	1.49 [1.26, 1.76]		1.49 [1.26, 1.78]		1.41 [0.72, 2.77]	
抗体反応率						
例数 (n)	250	225	226	209	24	16
SRR (%) ^{c)}	62.8 [57.9, 67.6]	55.6 [50.6, 60.5]	61.2 [56.1, 66.2]	55.9 [50.7, 61.0]	82.8 [64.2, 94.2]	51.6 [33.1, 69.8]
SRR の差 ^{d)}	7.2 [0.6, 13.7]		5.4 [-1.7, 12.4]		31.1 [7.3, 51.8]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI、PPS-1 集団は感染歴あり被験者 (抗 N 抗体陽性) を除く (7.1.1 参照)
n=抗体反応例数。抗体反応例の定義及び定量範囲 (オミクロン株 BA.4-5) は表 2 に同じ。

a) ~d) は表 5 に同じ。なお、GMR 及び SRR の算出にあたって年齢は因子から除いた。

感染歴の有無別の有効性について免疫原性を検討した結果は表7のとおりであった。感染歴ありも例数が限られるため厳密な比較は難しいが、感染歴ありの集団ではベースラインの抗体価が高値であるものの、治験薬接種後は同様に抗体価が上昇し、全体集団と同様の反応が認められた。

表7 オミクロン株 BA.4-5 に対する感染歴別 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び抗体反応率 (ARCT-2301-J01 試験：PPS-2 集団)

	全体		感染歴なし		感染歴あり	
	本剤群 (2価：起源/BA.4-5) N=455	コミナティ群 (2価：起源/BA.4-5) N=458	本剤群 (2価：起源/BA.4-5) N=398	コミナティ群 (2価：起源/BA.4-5) N=405	本剤群 (2価：起源/BA.4-5) N=57	コミナティ群 (2価：起源/BA.4-5) N=53
ベースライン						
GMT ^{a)}	1053.3 [907.1, 1223.0]	963.4 [821.6, 1129.7]	879.1 [749.7, 1030.8]	812.6 [688.4, 959.1]	3721.1 [2871.3, 4822.5]	3539.5 [2381.6, 5260.4]
治験薬接種 28 日後						
GMT ^{b)}	7526.2 [3784.3, 14968.1]	5140.9 [2592.4, 10194.8]	6489.4 [2787.9, 15105.5]	4357.5 [1871.2, 10147.5]	10749.9 [4019.8, 28748.0]	7613.6 [2944.4, 19687.3]
GMFR ^{a)}	6.23 [5.61, 6.92]	4.66 [4.26, 5.10]	6.91 [6.17, 7.75]	5.05 [4.59, 5.56]	3.02 [2.52, 3.60]	2.51 [2.03, 3.11]
GMR ^{b)}	1.46 [1.25, 1.71]		1.49 [1.26, 1.76]		1.41 [0.98, 2.04]	
抗体反応率						
例数 (n)	269	236	250	225	19	11
SRR (%) ^{c)}	59.1 [54.4, 63.7]	51.5 [46.8, 56.2]	62.8 [57.9, 67.6]	55.6 [50.6, 60.5]	33.3 [21.4, 47.1]	20.8 [10.8, 34.1]
SRR の差 ^{d)}	7.0 [0.8, 13.2]		7.3 [0.5, 14.0]		12.2 [-4.2, 28.7]	

N=解析対象例数、[]内の数値は両側95%CI、n=抗体反応例数。抗体反応の定義及び定量範囲は表2に同じ。

a) ~c) 表5に同じ。d) 両側95%CIはMiettinen-Nurminen法に基づき算出。

7.R.2.2 抗体価の持続について

ARCT-154-J01 試験では、追加免疫として1価(起源)ワクチンを1回接種した28日後、90日後及び180日後の中和抗体価の結果が得られており、免疫原性の結果(GMT及びSRR)は表8のとおりであった。

コミナティ群のGMT及びSRRは治験薬接種28日後をピークに経時的に低下していたが、本剤群のGMT及びSRRは治験薬接種90日後では低下がみられず、治験薬接種180日後においてもコミナティ群より高く維持されていた。なお、ARCT-2301-J01試験の2価(起源/BA.4-5)ワクチン接種90日後、180日後の中和抗体価については今後評価予定である。

表 8 血中抗 SARS-CoV-2 (起源株、オミクロン株 BA.4-5 系統及びオミクロン株 XBB.1.5 系統)
中和抗体価 GMT 及び抗体反応率 (ARCT-154-J01 : PPS-1 集団)

	起源株		オミクロン株 BA.4-5 系統		オミクロン株 XBB.1.5 系統	
	本剤群 (1 価 : 起源) N=385	コミナティ群 (1 価 : 起源) N=374	本剤群 (1 価 : 起源) N=385	コミナティ群 (1 価 : 起源) N=374	本剤群 (1 価 : 起源) N=359	コミナティ群 (1 価 : 起源) N=349
ベースライン						
GMT ^{a)}	813.1 [715.6, 924.0]	865.6 [754.8, 992.7]	275.4 [226.7, 334.5]	291.7 [236.1, 360.3]	30.2 [26.4, 34.5]	34.7 [30.2, 40.0]
治験薬接種 28 日後						
N1	378	367	378	367	352	343
GMT ^{a)}	5390.4 [4899.3, 5930.6]	3738.3 [3442.1, 4059.9]	2124.9 [1840.9, 2452.8]	1623.5 [1418.2, 1858.4]	142.6 [125.1, 162.6]	121.1 [105.6, 138.7]
GMR ^{a)}	1.44 [1.27, 1.64]		1.31 [1.07, 1.59]		1.18 [0.98, 1.42]	
SRR ^{b)} (n/N1 (%))	250/378 (66.1) [66.1, 70.9]	188/367 (51.2) [46.0, 56.4]	268/378 (70.9) [66.0, 75.4]	213/367 (58.0) [52.8, 63.1]	210/352 (59.7) [54.3, 64.8]	171/343 (49.9) [44.4, 55.3]
SRR の差 ^{c)}	14.9 [7.9, 21.8]		12.9 [6.0, 19.6]		9.8 [2.4, 17.1]	
治験薬接種 90 日後						
N1	369	356	369	356	—	—
GMT ^{a)}	5927.9 [5413.8, 6490.9]	2899.4 [2647.6, 3175.1]	1891.7 [1645.5, 2174.8]	887.6 [764.1, 1031.1]	—	—
GMR ^{a)}	2.04 [1.80, 2.32]		2.13 [1.74, 2.61]		—	—
SRR ^{b)} (n/N1 (%))	246/369 (66.7) [61.6, 71.5]	147/356 (41.3) [36.1, 46.6]	240/369 (65.0) [59.9, 69.9]	141/356 (39.6) [34.5, 44.9]	—	—
SRR の差 ^{c)}	25.4 [18.2, 32.3]		25.4 [18.3, 32.3]		—	—
治験薬接種 180 日後						
N1	332	313	332	313	—	—
GMT ^{a)}	4118.7 [3722.7, 4556.8]	1860.9 [1666.5, 2078.0]	1119.1 [959.9, 1304.6]	495.4 [412.6, 595.0]	—	—
GMR ^{a)}	2.21 [1.91, 2.57]		2.26 [1.78, 2.86]		—	—
SRR ^{b)} (n/N1 (%))	182/332 (54.8) [49.3, 60.3]	62/313 (19.8) [15.5, 24.7]	155/332 (46.7) [41.2, 52.2]	59/313 (18.8) [14.7, 23.6]	—	—
SRR の差 ^{c)}	35.0 [27.9, 41.8]		27.8 [20.8, 34.6]		—	—

N=解析対象例数、N1=免疫原性データが得られた例数、[]内の数値は両側 95%CI

PPS-1 集団は感染歴あり被験者 (抗 N 抗体陽性) を除く (7.1.1 参照)。また各測定時点で免疫原性に影響する中間事象 (SARS-CoV-2 感染、他のコロナワクチン接種、抗 N 抗体陽性) 後のデータは除外した。

n=抗体反応例数。抗体反応例の定義及び定量範囲 (オミクロン株 BA.4-5、起源株及び XBB.1.5) は表 2 に同じ。

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

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

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

申請者は、1 価 (JN.1) ワクチンの有効性について、以下のように説明している。

ARCT-2301-J01 試験の結果、主要評価項目である治験薬接種 28 日後のオミクロン BA.4-5 株に対する中和抗体の GMT 及び SRR において、コミナティの 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンに対する本剤の 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性が検証された。初回承認時に提出した ARCT-154-J01 試験でも、本剤の 1 価 (起源) ワクチンは、起源株に対する中和抗体の GMT 及び SRR においてコミナティの 1 価 (起源) ワクチンに対する非劣性が確認されている。また、本剤の 1 価 (起源) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンは、初回承認時に評価されたマウス免疫原性試験において、それぞれ対応する抗原株に対する血中抗 SARS-CoV2 中和抗体価の上昇が認められている⁷⁾。これらの試験成績より、本剤は抗原株を変更しても親ワクチンと同様の免疫原性を示すことが確認されたと考える。

⁷⁾ 令和 5 年 11 月 9 日付け審査報告書 コスタイベ筋注用

今般申請した1価(JN.1)ワクチンの品質特性は、Sタンパク質をコードする領域のRNA配列が異なることを除き、1価(起源)ワクチン、2価(起源/BA.4-5)ワクチンと同等であることが確認され(2参照)、マウスにおける初回接種及び追加接種においてKP.3系統を含むオミクロン株の亜系統に対する中和抗体価の上昇が確認されていることから(3.1.1参照)、1価(JN.1)ワクチンの接種により現在の流行株であるオミクロン株亜系統に対する血中抗SARS-CoV-2中和抗体価の上昇が期待でき、オミクロン株に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1で述べた審査方針に基づき、本申請に際して提出された資料から以下の点について確認されたことから、本剤の1価(JN.1)ワクチンの接種によりSARS-CoV-2による感染症に対する有効性が期待できると判断することは可能と考える。

- 1価(JN.1)ワクチンは、本邦で製造販売承認されている1価(起源)ワクチンの抗原株を変更した変異株対応ワクチンであること
- 1価(JN.1)ワクチンの品質特性は、株(系統)の違いによる遺伝子配列の違いを除き、1価(起源)ワクチンと同等であることが確認されたこと(2参照)
- 非臨床薬理試験においてマウスに1価(JN.1)ワクチンを投与した際に、JN.1やKP.3系統を含むオミクロン株の各種亜系統に対する免疫応答が確認されたこと(3.1.1参照)
- 2価(起源/BA.4-5)ワクチンの追加免疫に係る臨床試験の結果、オミクロン株BA.4-5系統に対する中和抗体のGMT及びSRRについて、コミナティの2価(起源/BA.4-5)ワクチンに対する本剤の2価(起源/BA.4-5)ワクチンの非劣性が検証されたこと

ただし、免疫原性を指標とした優越性の評価(7.R.2)について、中和抗体価について予防に必要な閾値等は明確になっておらず、抗体価の差異からワクチン有効性(VE)が既承認ワクチンに比し、どの程度向上するかを推測することは難しい。また、ARCT-2301-J01試験の主要目的及び試験の成功基準は非劣性の検証であることも踏まえると、当該試験における優越性の評価結果を以って、既承認ワクチンと同等以上の有効性を期待できるとまで結論付けることはできない。抗体価の持続(7.R.2.2)で、本剤の抗体価が既承認ワクチンより長期間高く維持される傾向を示したことについても同様に、現時点における臨床的な意義は明確ではなく、抗体価の群間差の解釈には限界があることに留意する必要があると考える。

なお、SARS-CoV-2の流行株は引き続き変化しており、オミクロン株の別の亜系統や新たな変異株の出現が推測されることから、今後も、変異株の発現状況及び流行状況やワクチンの有効性に関する疫学的な情報について、国内外で蓄積される情報や研究報告等を情報収集し、得られた情報に基づき対応を検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性について

2価(起源/BA.4-5)ワクチンを用いた国内第Ⅲ相試験(ARCT-2301-J01試験)における有害事象の発現状況の概要は表9のとおりであり、本剤群とコミナティ群の間で大きな差異は認められなかった。

表9 ARCT-2301-J01 試験における有害事象発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (2 価：起源/BA.4-5)	コミナティ群 (2 価：起源/BA.4-5)
	N=463	N=464
	n (%)	n (%)
局所の特定有害事象 ^{a)}	439 (98.4)	441 (95.0)
Grade 3 以上	0	2 (0.4)
全身の特定有害事象 ^{b)}	264 (57.0)	244 (52.6)
Grade 3 以上	5 (1.1)	6 (1.3)
特定外有害事象	73 (15.8)	82 (17.7)
Grade 3 以上	5 (1.1)	1 (0.2)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 0 以上の例数。Grade 0 は、紅斑、腫脹及び硬結 (2.5 cm 未満) でのみ設定された。

b) 発熱は 37.5°C 以上 (腋窩体温) とされた。

1) 特定有害事象

特定有害事象 (7 日間まで観察) の発現状況は表 3 (7.1 参照) のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。主な局所の特定有害事象は、注射部位圧痛 (本剤群 92.9% 及びコミナティ群 92.0%、以下同順)、注射部位疼痛 (81.9% 及び 81.5%)、全身の特定有害事象は、倦怠感 (38.2% 及び 33.8%) であった。

局所の特定有害事象の発現時期の中央値 (範囲) (以下同様) は本剤群 1 日 (1~7 日)、コミナティ群 1 日 (1~4 日) であり、持続期間は本剤群 4 日 (2~9 日)、コミナティ群 4 日 (2~14 日) であった。全身の特定有害事象の発現時期は本剤群 2 日 (1~7 日)、コミナティ群 2 日 (1~7 日) であり、持続期間は本剤群 2 日 (1~15 日)、コミナティ群 2 日 (1~10 日) であった。

2) 特定外有害事象及び重篤な有害事象

特定外有害事象の発現状況は表 4 (7.1 参照) のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。重篤な有害事象は認められなかった。

3) 年齢別の有害事象

年齢別の特定有害事象 (全体及び Grade 3 以上) は、表 10 のとおりであった。高齢者の例数が非常に限られていることから、比較は困難であるが、明確な差異は認められなかった。

表 10 年齢別の特定有害事象 (ARCT-2301-J01 試験：安全性解析対象集団)

MedDRA PT	全 Grade				Grade 3 以上			
	本剤群 (2 価：起源/BA.4-5)		コミナティ群 (2 価：起源/BA.4-5)		本剤群 (2 価：起源/BA.4-5)		コミナティ群 (2 価：起源/BA.4-5)	
	65 歳未満 N=429	65 歳以上 N=34	65 歳未満 N=430	65 歳以上 N=34	65 歳未満 N=429	65 歳以上 N=34	65 歳未満 N=430	65 歳以上 N=34
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	410 (95.6)	29 (85.3)	410 (95.3)	31 (91.2)	0	0	2 (0.5)	0
紅斑	41 (9.6)	6 (17.6)	47 (10.9)	5 (14.7)	0	0	0	0
腫脹	52 (12.1)	4 (11.8)	59 (13.7)	9 (26.5)	0	0	2 (0.5)	0
硬結	39 (9.1)	6 (17.6)	70 (16.3)	8 (23.5)	0	0	0	0
圧痛	401 (93.5)	29 (85.3)	396 (92.1)	31 (91.2)	0	0	0	0
疼痛	356 (83.0)	23 (67.6)	354 (82.3)	24 (70.6)	0	0	0	0
全身性 (全体) ^{a)}	250 (58.3)	14 (41.2)	232 (54.0)	12 (35.3)	5 (1.2)	0	6 (1.4)	0
発熱 ^{b)}	89 (20.7)	4 (11.8)	68 (15.8)	4 (11.8)	1 (0.2)	0	5 (1.2)	0
関節痛	79 (18.4)	3 (8.8)	69 (16.0)	3 (8.8)	0	0	0	0
悪寒	66 (15.4)	3 (8.8)	57 (13.3)	2 (5.9)	0	0	0	0
下痢	18 (4.2)	0	13 (3.0)	2 (5.9)	0	0	0	0
めまい	9 (2.1)	0	8 (1.9)	0	0	0	1 (0.2)	0
頭痛	116 (27.0)	2 (5.9)	110 (25.6)	0	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
倦怠感	166 (38.7)	11 (32.4)	151 (35.1)	6 (17.6)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
悪心	14 (3.3)	0	8 (1.9)	1 (2.9)	1 (0.2)	0	0	0
嘔吐	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	83 (19.3)	6 (17.6)	93 (21.6)	4 (11.8)	0	0	1 (0.2)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

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

b) 37.5°C 以上 (腋窩体温)

7.R.3.2 長期安全性について

長期安全性について、1 価 (起源) ワクチンを用いた国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) において、治験薬接種 180 日後までに認められた重篤な有害事象は、本剤群で 5 件 (痔核、変形性関節症、脊髄症、裂孔原性網膜剥離、腸炎)、コミナティ群で 5 件 (足変形、白内障、網膜剥離、劇症型溶血性レンサ球菌感染症、半月板損傷) であり、いずれの事象も転帰は回復であった。発現した全ての重篤な有害事象について、治験薬との関連は否定された。

申請者は、本剤の 1 価 (JN.1) ワクチンの安全性について、以下のように説明している。

ARCT-2301-J01 試験において認められた有害事象の発現状況は、本剤の 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン群とコミナティの 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン群で同様であった。ARCT-2301-J01 試験で得られた安全性の成績は、初回承認時の 1 価 (起源) ワクチンの追加免疫に係る国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) で得られた安全性成績⁸⁾と比較して大きな差異はなく、本剤の抗原成分を変更しても、安全性プロファイルに変化はないと推察される。また、他のコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンで認められている心筋炎と心膜炎は、初回承認時までの臨床試験成績と同様に ARCT-2301-J01 試験において認められていない。したがって、1 価 (JN.1) ワクチンの安全性プロファイルは本剤の 1 価 (起源) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンと同様と考えられ、安全性は許容可能と考える。

機構は、安全性について以下のように考える。

ARCT-2301-J01 試験において本剤の 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの追加免疫に係る安全性はコミナティの 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンと大きな差異は認められておらず、本剤の 1 価 (起源) ワクチン

の初回承認時に検討した臨床試験で認められた安全性プロファイルとも概ね同様と考えられ、18歳以上に対する本剤の2価（起源/BA.4-5）ワクチンの安全性は許容可能と考える。

本剤の1価（JN.1）ワクチンは1価（起源）ワクチンを改変したワクチンであり、1価（起源）ワクチンや2価（起源/BA.4-5）ワクチンの臨床試験で認められた安全性プロファイル等を踏まえると、1価（JN.1）ワクチンの追加免疫に係る安全性は許容可能と考えられるとの申請者の説明は受入れ可能である。また、本剤の1価（JN.1）ワクチン接種時の安全性については、今後実施予定の1価（JN.1）ワクチンの臨床試験や製造販売後調査等により引き続き情報収集し、得られた情報は医療現場に提供するとともに、追加の注意喚起の必要性について検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の1価（JN.1）ワクチンの臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

1価（起源）ワクチンの有効性及び安全性は既に審査済みであり⁷⁾、申請者は、2価（起源/BA.4-5）ワクチンのARCT-2301-J01試験に加えて、1価（JN.1）ワクチンの非臨床試験の結果より、現在の流行株を含むオミクロン株の様々な亜系統（KP.3系統を含む）に対する中和抗体を誘導することを説明している（3.R参照）。ARCT-2301-J01試験の有効性及び安全性に係る検討から、2価（起源/BA.4-5）ワクチンの追加免疫に係る有効性は期待でき（7.R.2参照）、安全性も許容可能と考えられ（7.R.3参照）、1価（JN.1）ワクチンはオミクロン株変異株に対応するSARS-CoV-2ワクチンの選択肢の一つとなり得ると考える。

SARS-CoV-2はこれまでに多くの変異株が出現しており、今後も新たな変異株による感染拡大が発生した場合は、新たな変異株対応ワクチンの開発が必要となる可能性がある。mRNAワクチンは従来のワクチンと比較して速やかな開発・生産が可能であり、本剤は国内製造も進められていることから、国内で本剤の変異株対応ワクチンの生産・供給体制を構築することは、速やかなCOVID-19対策を講じることが可能となる点でも意義があると考えられる。

以上より、1価（JN.1）ワクチンの効能・効果については、1価（起源）ワクチンの初回承認時の効能・効果と同様に「SARS-CoV-2による感染症の予防」と設定することは可能と考える。また、本申請では臨床試験成績に基づき変異株対応ワクチンの免疫原性及び安全性を評価したことを踏まえ、申請時の効能・効果においては適用する製剤を特定する記載が追加されていたが、本申請において提出された資料の評価から、本剤の品質及び安全性は抗原株の変更による影響を受けない蓋然性が高く、抗原株を変更したワクチンの免疫原性が非臨床試験により予測できるワクチンと考えられる。したがって、本剤の抗原株の変更に係る次回以降の申請においては、「新型コロナウイルスワクチンの株の変更に関する取扱い等について（通知）」（令和6年5月23日付け医薬薬審発0523第1号、医薬監麻発0523第3号）に基づき、基本的に臨床試験成績を根拠とした効能・効果や用法・用量の変更を伴わない迅速な審査の対象となることが想定されることから、申請者が設定した、適用する製剤を特定する記載については不要と判断した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の1価（起源）ワクチンの承認用法・用量は、「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。」とされた後、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和6年3月6日付け医薬薬

審発 0306 第 4 号、医薬安発 0306 第 1 号) により、乳幼児以外 (5 歳以上) の者を対象とした新型コロナワクチンの「用法及び用量」については、現行の追加免疫としての記載を主たる「用法及び用量」とした記載に改めることとされ、承認時の追加免疫の用法・用量である「1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。」という記載に整備されていた⁸⁾。今般申請された 1 価 (JN.1) ワクチンの用法・用量もこれに準じて設定された。

7.R.5.1 用量設定について

申請者は、1 価 (JN.1) ワクチンの用量設定根拠について、以下のように説明している。

1 価 (起源) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンは、いずれも 1 回接種量 0.5 mL 中に原薬である RNA を 5 µg 含有している。2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンでは、それぞれの配列の RNA 含量は 2.5 µg であるが、ARCT-2301-J01 試験において、それぞれの抗原成分に対して 1 回の接種で既承認ワクチンと同等以上のブースター効果が得られている。したがって、本剤の用量は、原薬 RNA を 1 価ワクチンとしては 5 µg (0.5 mL) を、2 価ワクチンとしてはそれぞれ 2.5 µg、合計 5.0 µg (0.5 mL) を筋肉内接種することが妥当と考える。

機構は、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの有効性及び安全性に係る検討 (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、並びに申請者の説明を踏まえると、1 価 (JN.1) ワクチンの用法・用量を、1 価 (起源) ワクチンと同じく、接種量として 1 回 0.5 mL を筋肉内接種とすることで問題はないと判断した。

また、申請者が設定した、適用する製剤を特定する記載については、7.R.4 の効能・効果の記載にて言及したとおり、用法・用量においても不要であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

ARCT-2301-J01 試験結果及び 1 価 (起源) ワクチンの安全性情報から、抗原とする SARS-CoV-2 株や価数によらず、本剤の安全性プロファイルは同様で、1 価 (JN.1) ワクチンの安全性も許容可能であることから (7.R.3 参照)、本申請に際して新たな安全性検討事項の設定は必要ないと考える。1 価 (起源) ワクチンの初回承認時に説明したように⁷⁾、追加の医薬品安全性監視活動として、本剤を接種した際の、使用実態下における安全性の確認を目的とした一般使用成績調査 (調査予定例数: 1500 例、観察期間: 最終接種 12 週間後まで) を実施する。調査予定例数は、これまでの国内臨床試験で報告された最も低い発生頻度 (0.2%、1/463 例) の有害事象を 95% 以上の確率で 1 例以上検出するために 1497 例が必要であることから、安全性解析対象症例として 1500 例と設定した。当該調査では、開発時に情報が限られている集団 (基礎疾患を有する者等) 又は開発時に情報が得られていない集団 (妊婦等) における本剤の安全性含め、使用実態下における本剤の安全性情報を収集する予定である。また、安全性定期報告及び調査などで得られた結果から、リスク最小化活動の強化や、新たに注意すべき内容が認められた場合には、速やかに医療現場等の SARS-CoV-2 ワクチンの接種に携わる関係者及び被接種者等に提供する。

機構は、以下のように考える。

⁸⁾ 令和 6 年 3 月 29 日付け製造販売承認事項軽微変更届により変更

本剤の1価（JN.1）ワクチンの製造販売後には、1価（起源）ワクチンの承認時に製造販売後に情報収集を行うと説明されていた内容も踏まえて使用実態下における本剤の安全性情報を収集し、評価を行う必要がある。また、得られた情報に基づく評価結果を速やかに情報提供するという申請者の方針は適切と考える。以上より、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表11に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表12及び表13に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは適切と判断した。

表11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

初回承認時から変更なし

表12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

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

初回承認時から変更なし

表13 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤に対する安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	18歳以上で本剤の接種を受ける者
観察期間	12週間
予定症例数	安全性解析対象症例として1500例
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、有害事象・副反応の発現状況、COVID-19罹患状況

下線部：今回の申請に伴う変更

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 総合評価

提出された資料から、1価（JN.1）ワクチンについて、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念が認められることは想定されにくく、許容可能と判断する。

SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィット・リスクバランスの判断の下で、変異株に対応する本ワクチンを使用可能とすることの臨床的意義があると考えます。

なお、「7.R.4 臨床的位置づけ及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」における機構の判断のとおり、申請時の効能・効果及び用法・用量において追加されていた、適用する製剤を特定する記載については不要と判断しました。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 11 月 27 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PPS	Per protocol set	治験実施計画書を遵守した集団
PT	Preferred term	基本語
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SRR	Seroresponse rate	抗体反応率
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
起源株	—	Wuhan-Hu-1 株
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コミナティ	—	コミナティ筋注他（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）ファイザー株式会社
スパイクバックス	—	スパイクバックス筋注他（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）モデルナ・ジャパン株式会社
本剤	—	コスタイベ筋注用