

医薬品インタビューフォーム

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

ウイルスワクチン類
劇薬、処方箋医薬品
生物学的製剤基準 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン

ダイチロナ[®]筋注DAICHIRONA[®] FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（1.5mL）中に MAFB-7256a 150μg を含有
一般名	和名：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン 洋名：Coronavirus（SARS-CoV-2）RNA Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年8月2日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2023年12月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2023 年 12 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081091017

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	13
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	13
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	14
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	1) 有効性検証試験	15
III. 有効成分に関する項目	7	2) 安全性試験	25
1. 物理化学的性質	7	(5) 患者・病態別試験	25
(1) 外観・性状	7	(6) 治療的使用	25
(2) 溶解性	7	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	25
(3) 吸湿性	7	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	25
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	(7) その他	25
(5) 酸塩基解離定数	7	VI. 薬効薬理に関する項目	26
(6) 分配係数	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
(7) その他の主な示性値	7	2. 薬理作用	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	(1) 作用部位・作用機序	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
IV. 製剤に関する項目	8	(3) 作用発現時間・持続時間	27
1. 剤 形	8	VII. 薬物動態に関する項目	28
(1) 剤形の区別	8	1. 血中濃度の推移	28
(2) 製剤の外観及び性状	8	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(3) 識別コード	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(4) 製剤の物性	8	(3) 中毒域	28
(5) その他	8	(4) 食事・併用薬の影響	28
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	28
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	28
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	28
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス	29	(1) 臨床使用に基づく情報	38
(5) 分布容積	29	(2) 非臨床試験に基づく情報	38
(6) その他	29		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29	IX. 非臨床試験に関する項目	39
(1) 解析方法	29	1. 薬理試験	39
(2) パラメータ変動要因	29	(1) 薬効薬理試験	39
4. 吸収	29	(2) 安全性薬理試験	39
5. 分布	29	(3) その他の薬理試験	39
(1) 血液－脳関門通過性	29	2. 毒性試験	39
(2) 血液－胎盤関門通過性	29	(1) 単回投与毒性試験	39
(3) 乳汁への移行性	29	(2) 反復投与毒性試験	39
(4) 髄液への移行性	29	(3) 遺伝毒性試験	40
(5) その他の組織への移行性	29	(4) がん原性試験	40
(6) 血漿蛋白結合率	29	(5) 生殖発生毒性試験	40
6. 代謝	30	(6) 局所刺激性試験	40
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(7) その他の特殊毒性	40
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	30	X. 管理的事項に関する項目	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	1. 規制区分	41
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	30	2. 有効期間	41
7. 排泄	30	3. 包装状態での貯法	41
8. トランスポーターに関する情報	30	4. 取扱い上の注意	41
9. 透析等による除去率	30	5. 患者向け資材	41
10. 特定の背景を有する患者	30	6. 同一成分・同効薬	41
11. その他	30	7. 国際誕生年月日	41
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
1. 警告内容とその理由	31	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	42
2. 禁忌内容とその理由	31	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31	11. 再審査期間	42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31	12. 投薬期間制限に関する情報	42
5. 重要な基本的注意とその理由	31	13. 各種コード	42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32	14. 保険給付上の注意	42
(1) 合併症・既往歴等のある患者	32	XI. 文 献	43
(2) 腎機能障害患者	32	1. 引用文献	43
(3) 肝機能障害患者	33	2. その他の参考文献	43
(4) 生殖能を有する者	33	XII. 参考資料	44
(5) 妊婦	33	1. 主な外国での発売状況	44
(6) 授乳婦	33	2. 海外における臨床支援情報	44
(7) 小児等	33	XIII. 備 考	45
(8) 高齢者	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	45
7. 相互作用	34	(1) 粉碎	45
(1) 併用禁忌とその理由	34	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	45
(2) 併用注意とその理由	34	2. その他の関連資料	45
8. 副作用	34		
(1) 重大な副作用と初期症状	34		
(2) その他の副作用	34		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36		
10. 過量投与	36		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	38		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
AUC _{last}	area under the plasma or tissue concentrationtime curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma or tissue concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DSPC	1,2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン
GMC	geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	geometric mean titer	幾何平均抗体価
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JAN	Japanese Accepted Names	医薬品一般的名称
LNP	lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LNP-mRNA	mRNA encapsulated in lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子に封入した mRNA
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PEG ₂₀₀₀ -DMG	1,2-Dimyristoyl- <i>rac</i> -glycero-3-methylpolyoxyethylene-2000	1,2-ジミリスチル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RBD	receptor-binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S タンパク質	spike protein	スパイクタンパク質
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
T _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Th	T helper cell	ヘルパーT 細胞
Th1	T helper cell type 1	ヘルパーT 細胞 1 型
T _{max}	time to reach maximum plasma or tissue concentration	最高血漿又は組織中濃度到達時間

コード名	説明
MAFB-7566a (ウフレンメラン)	SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質の RBD をコードする mRNA
MAFB-6282a	SARS-CoV-2 (オミクロン株 : BA.4-5) のスパイクタンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA
MAFB-7256a	SARS-CoV-2 (オミクロン株 : XBB.1.5) のスパイクタンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA
DS-5670a	SARS-CoV-2 起源株のスパイクタンパク質の RBD をコードする mRNA (ウフレンメラン) を含んだ LNP-mRNA
DS-5670b	SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.4-5 のスパイクタンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA (MAFB-6282a) を含んだ LNP-mRNA
DS-5670d	SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 のスパイクタンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA (MAFB-7256a) を含んだ LNP-mRNA
DS-5670a/b	SARS-CoV-2 起源株のスパイクタンパク質の RBD 及びオミクロン株 BA.4-5 のスパイクタンパク質の RBD 類縁体をコードする mRNA (ウフレンメラン及び MAFB-6282a) を含んだ LNP-mRNA
T168-1857a	カチオン性脂質 (DS-5670a の LNP 構成脂質)

ダイチロナ (1 価 : 起源株)	ウフレンメランを有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンであるダイチロナ筋注 (1 価 : 起源株)
ダイチロナ (1 価 : BA.4-5)	MAFB-6282a を有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン (未承認)
ダイチロナ (2 価 : 起源株/BA.4-5)	ウフレンメラン及び MAFB-6282a を有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン (未承認)
コミナティ (1 価 : 起源株)	トジナメランを有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンであるコミナティ筋注 (1 価 : 起源株)
コミナティ (2 価 : 起源株/BA.4-5)	トジナメラン及びファミトジナメランを有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンであるコミナティ RTU 筋注 (2 価 : 起源株/オミクロン株 BA.4-5)
スパイクバックス (1 価 : 起源株)	エラソメランを有効成分として含むコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンであるスパイクバックス筋注 (1 価 : 起源株)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダイチロ筋注は、新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2）のスパイク（spike : S）タンパク質の受容体結合ドメイン（receptor-binding domain : RBD）を抗原とするメッセンジャーリボ核酸（messenger RNA : mRNA）ワクチンであり、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019 : COVID-19）予防ワクチンとして第一三共株式会社が創製した。

コロナウイルスはプラス鎖一本鎖のリボ核酸（ribonucleic acid : RNA）をウイルスゲノムとして有するエンベロープウイルスである。ウイルス粒子は直径約 100~200nm で、S タンパク質、メンブレン、エンベロープの 3 つの膜タンパク質で構成されている。S タンパク質は、ウイルス粒子表面に発現し、初期感染機序に重要な役割を果たしている 2 つのサブユニット（S1、S2）から構成される、三量体の 1 型膜タンパク質である。特に、S1 に存在する RBD は、宿主細胞表面に発現するアンジオテンシン変換酵素 2 等と相互作用し、SARS-CoV-2 の細胞内侵入に重要な役割を果たす分子である^{1,2)}。COVID-19 患者回復期血液検体を解析した臨床研究では、すべての患者で血中抗 RBD 抗体が認められ、血中抗 RBD 抗体価が SARS-CoV-2 血清中和抗体価と関連することが示唆されている^{3,4)}。また、血中抗 RBD 抗体価は S タンパク質特異的なヘルパー T 細胞（T helper cell : Th）応答と関連することも報告されている⁴⁾。すなわち、SARS-CoV-2 の感染防御応答には、SARS-CoV-2 血清中和抗体価と S タンパク質特異的な Th 応答が重要であり、血中抗 RBD 抗体はその 2 つの指標となる可能性が報告されている。本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする配列の mRNA を脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）に封入した製剤（mRNA encapsulated in lipid nanoparticle : LNP-mRNA）である。

新型コロナウイルスは、2019 年 12 月の起源株による感染が発生した後、多くの変異株が出現し、一部の変異株により世界的な流行が引き起こされている。これに対し、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられているが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異の結果、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現することで COVID-19 の感染拡大の波が繰り返され、いまだ流行の収束には至っていない。したがって、抗原となるウイルスの遺伝子情報が判明次第、速やかにワクチン開発が可能となる mRNA ワクチンの開発・生産能力を国内に保持することは、国内での新興・再興感染症などの発生時やパンデミック時など有事の際に、諸外国の影響を受けることなく感染対策を講じることが可能となる点から重要である。

本剤は、SARS-CoV-2（起源株）の S タンパク質の RBD をコードする配列の mRNA を含む DS-5670a の国内第 I/II/III 相試験（追加免疫）成績から、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能又は効果で、2023 年 8 月に承認を取得した*（ダイチロ筋注（1 価：起源株）、以下ダイチロ筋（1 価：起源株））。

引き続き、オミクロン株 XBB.1.5 系統に対する開発に着手し、SARS-CoV-2（オミクロン株 XBB.1.5）の S タンパク質の RBD 類縁体をコードする配列の mRNA を含む DS-5670d の追加に伴う製造販売承認事項一部変更承認申請を行い 2023 年 11 月に承認を取得した*（ダイチロ筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5））。

*：「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」（令和 2 年 4 月 13 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡）に基づく優先審査

2. 製品の治療学的特性

(1) SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする mRNA を脂質ナノ粒子内に封入した、国産 mRNA ワクチンである（「IV.製剤に関する項目」及び「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

I. 概要に関する項目

- (2) mRNA にコードされる RBD が一過性に発現し、発現した RBD タンパク質が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の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ものと考えられる（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 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 歳以上の者に対する「追加免疫」として使用する（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) コミナティ（1 価：起源株）又はスパイクバックス（1 価：起源株）の初回免疫を完了した日本人健康成人及び高齢者を対象とした国内第 I / II / III 相試験（追加免疫）（146 試験）では、主要評価項目である追加接種 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の幾何平均上昇倍率（geometric mean fold rise : GMFR）において、コミナティ（1 価：起源株）及びスパイクバックス（1 価：起源株）に対するダイチロナ（1 価：起源株）の非劣性が検証された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) コミナティ（1 価：起源株）の初回免疫及びコミナティ（2 価：起源株/BA.4-5）の追加免疫を完了した 12 歳以上の者、及びコミナティ（1 価：起源株）の初回免疫及び追加免疫後にコミナティ（2 価：起源株/BA.4-5）の追加免疫を完了した 12 歳以上の者を対象とした国内第 III 相試験（追加免疫）（212 試験）では、主要評価項目である追加接種 4 週間後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の幾何平均抗体価（geometric mean titer : GMT）及び中和抗体応答率において、コミナティ（2 価：起源株/BA.4-5）に対するダイチロナ（2 価：起源株/BA.4-5）の非劣性が検証された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 重大な副反応としてショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は凍結を避け 2～8℃で保存する（凍結した場合は使用不可）（「X.管理的事項に関する項目」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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	妊婦または授乳婦に接種した際の安全性
	ギラン・バレー症候群	
	ワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) 及びワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD)	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
被接種者向け資材（ダイチロナ筋注の接種を受ける方へ）の作成と提供
副反応発現状況の定期的な公表

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ダイチロナ®筋注

(2)洋 名

DAICHIRONA® FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

(3)名称の由来

第一三共が開発した新型コロナウイルス感染症に対するワクチン「Daiichi-Sankyo Corona vaccine」から「Dai-chi-rona：ダイチロナ」と命名。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン

(2)洋 名（命名法）

Coronavirus（SARS-CoV-2）RNA Vaccine

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

SARS-CoV-2 mRNAは新型コロナウイルス SARS-CoV-2のSタンパク質のRBDをコードするmRNAである。SARS-CoV-2 mRNAは5'-キャップ構造及びポリ A 配列を含み、すべてのシチジン残基及びウリジン残基が、それぞれ5-メチルシチジン残基及び5-メチルウリジン残基に置換されたヌクレオチド残基から成る。

MAFB-7256a の塩基配列 (5'→3')

```

GAGGAGACCC AAGCUACAUU UGCUUCUGAC ACAACUGUGU UCACUAGCAA 50
CCUCAAAACAG ACACCGCCAC CAUGUUCGUG UUCCUGGUGC UGCUGCCCCU 100
GGUGAGCAGC AGAGUGCAGC CCACCGAGAG CAUCGUGCGG UCCCCAACA 150
UCACCAACCU GUGCCCCUUC CACGAGGUGU UCAACGCCAC CACAUUCGCC 200
AGCGUGUACG CCUGGAACCG GAAGCGGAUC AGCAACUGCG UGGCCGACUA 250
CAGCGUGAUC UACAACUUCG CCCCCUUCUU CGCCUUCAAG UGCUACGGCG 300
UGAGCCCCAC CAAGCUGAAC GACCUGUGCU UCACCAACGU GUACGCCGAC 350
AGCUUCGUGA UCAGAGGCAA CGAAGUGAGC CAGAUCGCCC CCGGACAGAC 400
AGGCAACAUC GCCGACUACA ACUACAAGCU GCCCGACGAC UUCACCGGCU 450
GCGUGAUCGC CUGGAACAGC AACAAGCUGG ACAGCAAACC CAGCGGCAAC 500
UACAACUACC UGUACCGGCU GUUCCGGAAG UCCAAGCUGA AGCCCUUCGA 550
GCGGGACAUC AGCACCGAGA UCUACCAGGC CGGCAACAAG CCCUGCAACG 600
GCGUGGCCGG CCCCAACUGC UACAGCCCAC UGCAGAGCUA CGGCUUCCGG 650
CCCACAUACG GCGUGGGCCA CCAGCCUAC AGAGUGGUGG UGCUGAGCUU 700
CGAGCUGCUG CACGCCCCG CCACAGUGUG CGGCCCAAG AAAAGCACCA 750
ACCGUGUCA GAACAAAAGC GUGAACUUCU GAGCUCGCUU UCUUGCUGUC 800
CAAUUUCUUAU UAAAGGUUCC UUUGUCCCU AAGUCCAACU ACUAAACUGG 850
GGGAUAUUAU GAAGGGCCUU GAGCAUCUGG AUUCUGCCUA AUAAAAAACA 900
UUUAUUUUA UUGCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 950
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 1000
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAA 1024

```

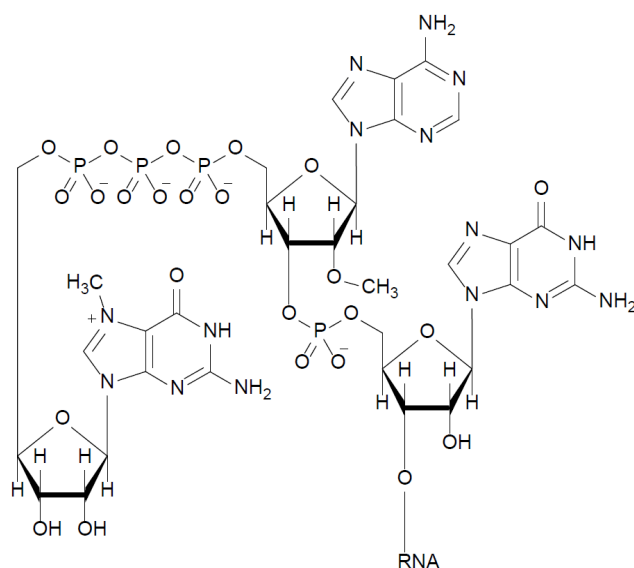
A : アデノシン

G : グアノシン

C : 5-メチルシチジン

U : 5-メチルウリジン

5'-キャップ構造



II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-5670d

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

MAFB-7566a の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70°C±10°C	プラスチック製バッグ	12 カ月 (24 カ月) : 継続中	12 カ月まで規格内

試験項目：性状、mRNA 純度、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：サンガーシーケンス

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.5~7.5

浸透圧比 (生理食塩液対比) : 1.0~1.4

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	株	有効成分	添加剤
		1 バイアル中	
ダイチロナ筋注	1 価:オミクロン株 XBB.1.5	MAFB-7256a 150.0µg/1.5mL	(7 <i>R</i> ,9 <i>Z</i> ,26 <i>Z</i> ,29 <i>R</i>)-18-({3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]カルボニル}オキシ)ペンタトリアコンタ-9,26-ジエン-7,29-ジイル=ジアセタート (T168-1857a) 1602µg、コレステロール 752.0µg、1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC) 468.5µg、1,2-ジミリストイル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG ₂₀₀₀ -DMG) 177.9µg、精製白糖 154.0mg、L-ヒスチジン 2327µg、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤（1価：起源株）の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C±3°C	ガラスバイアル	7 ヶ月※	mRNA 純度低下傾向を認めたが規格内であった
加速試験	25°C±2°C ／60%RH±5%RH		3 ヶ月	1 ヶ月時点で規格外（mRNA 純度低下）
苛酷試験（光）	2000lx（D65 ランプ） 25°C／60%RH		120 万 lx・h	60 万 lx・h で規格外（mRNA 純度低下、生物活性の低下）

試験項目：性状、mRNA 純度、含量、生物活性

※ 9 ヶ月のデータをもとに 7 ヶ月の有効期間を設定した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意

- ・冷蔵庫から取り出し常温になってから使用すること。冷蔵庫から取り出してから 12 時間以内に使用すること。なお、1 回に限り再度冷蔵庫に戻し最大で 24 時間保存することができるが、使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用すること。使用するまで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。
- ・使用前に、白色の均一な液になるまでゆっくり転倒混和すること。振り混ぜないこと。転倒混和後に、変色、異物その他の異常がないことを目視により確認すること。異常を認めたものは使用しないこと。
- ・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すること。また、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、雑菌が混入しないよう注意すること。
- ・栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
- ・保存剤を含まないため、一度針を刺したバイアルは 2～8°C で保存し、24 時間以内に使用すること。使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない（本剤は予防接種に用いられ、他剤とは配合しない）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

1.5mL 2 バイアル

(3)予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン／アルミニウム

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の受容体結合ドメインをコードする DNA を鋳型として転写した RNA を精製し、脂質ナノ粒子内に封入する。なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カゼインペプトン）を使用している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

解説：

国内第Ⅲ相試験（追加免疫）（以下、212 試験）では、ウフレンメラン及び MAFB-6282a を有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（未承認）（以下、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5））（ウフレンメラン及び MAFB-6282a として計 60µg）の発症予防効果及び SARS-CoV-2 血清中和抗体価の持続期間を考察するための十分なデータが得られていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

追加免疫として、1 回 0.6mL を筋肉内に接種する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

212 試験の Main Study では、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg 追加接種 4 週間後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価が対照薬（コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）^注）と比較して非劣性であることが検証された。また、起源株に対しても、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg の追加接種による SARS-CoV-2 血清中和抗体価の上昇が確認され、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）群での GMT 及び中和抗体応答率は対照群よりも高かった。

Main Study で治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の GMT に関して、年齢（12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、SARS-CoV-2 ワクチンの最終の追加免疫から治験薬投与までの期間（3 ヶ月以上 6 ヶ月未満、6 ヶ月以上）、及び SARS-CoV-2 ワクチンの接種回数（3、4、5 回）でサブグループ解析を行った結果、両群ともに 12 歳以上 18 歳未満のサブグループの被験者数が少なかったものの、いずれのサブグループでも、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）群の対照群に対する GMT 比の結果に全体と大きな違いはなかった。また、治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の GMT に関して、合併症（COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患*1・重症化リスク因子*2 とされている疾患を有する被験者を含む）の有無別に解析した結果、合併症なし又は合併症ありの被験者のいずれでも、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg 群での SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の GMT は対照群よりも高く、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）群の対照群に対する調整済み GMT 比の結果に全体と大きな違いはなかった。

212 試験の Sub Study B では、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg 追加接種 4 週間後の同種／異種追加免疫別の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の GMT に明らかな違いはなかった。先に実施したウフレンメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンであるダイチロナ筋注（1 価：起源株）（以下、ダイチロナ（1 価：起源株））の国内第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（追加免疫）（以下、146 試験）では対象に含めなかった 12 歳以上 18 歳未満の被験者での免疫原性を 18 歳以上の被験者と比較するため、212 試験全体でダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg を投与された被験者のデータを併合し、治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価を、Main Study の

V. 治療に関する項目

対照群と年齢別に比較した。その結果、12歳以上18歳未満の被験者と18歳以上の被験者で、ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）60μgを投与したときの免疫原性に明らかな違いはなかった。

このように、212試験のMain Study及びSub Study Bのサブグループ解析の結果、並びに212試験全体での年齢別解析の結果から、様々な背景因子を有する被験者にダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）60μgを投与したときの有効性に大きな違いはなかった。

また、212試験のSub Study Aの結果から、ダイチロナ1価ワクチンでは30μgよりも60μgの用量で標的抗原とするSARS-CoV-2株に対して高い中和抗体価を示すことが期待された。また、60μgの用量においてSARS-CoV-2ワクチンの価数（1価又は2価）によらず、標的抗原とするSARS-CoV-2株に対する有効性が期待されたことから、MAFB-6282aを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン（未承認）（以下、ダイチロナ（1価：BA.4-5））60μgを投与したときの有効性は、同株対応2価ワクチンであるダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）60μgを投与したときの有効性に劣らないと考えられた。

さらに、212試験でダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）60μgを追加接種したときの安全性に大きな懸念は認められなかった。Sub Study Aの結果から、2価ワクチンであるダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）60μgを投与したときと、1価ワクチン60μg（ダイチロナ（1価：起源株）60μg及びダイチロナ（1価：BA.4-5）60μg）を投与したときの特定有害事象の発現割合、重症度、及び内容に大きな違いはなく、SARS-CoV-2ワクチンの価数（1価又は2価）、及び抗原として用いたSARS-CoV-2株は安全性プロファイルに大きな影響を及ぼさないと考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量を「追加免疫として、1回0.6mLを筋肉内に接種する。」と設定した。

注： トジナメラン及びファムトジナメランを有効成分として含むコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチンであるコミナティ RTU 筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）

*1： 第44回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会資料 1-1

<<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000755192.pdf>>（2023/11/28 アクセス）

*2： 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き. 第10.0版

<<https://www.mhlw.go.jp/content/001136720.pdf>>（2023/11/28 アクセス）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用

本剤は追加免疫に使用する。初回免疫には使用しないこと。

7.2 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、追加免疫の可否を判断すること。

7.3 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。

7.4 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。 [17.1 参照]

解説：

7.1、7.2 212試験が12歳以上で、SARS-CoV-2ワクチンの初回免疫及び追加免疫を完了した者を対象に実施されていること、及び類薬の設定に準じて設定した。

7.3 212試験で、SARS-CoV-2ワクチンの最終の追加免疫から3ヵ月以上を経過した者を対象に追加免疫を実施したため設定した。

7.4 212 試験の Sub Study B で、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種後に追加免疫としてダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) を接種した被験者が認められたものの、該当被験者の数が限られており、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ため設定した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

2023 年 8 月承認時 (1 価: 起源株)

試験略名 開発の相 実施国	主目的	対象 例数 ^a	試験デザイン	試験薬/比較対照薬 用法及び用量 ^b	資料 区分
146 試験 I / II / III 相 日本	Part 1 安全性及び有効性 (免疫原性) の確認、推奨用量の決定 Part 2 有効性 (免疫原性) の対照薬に対する非劣性の検証、安全性の対照薬との比較	SARS-CoV-2 ワクチン (コミナティ (1 価: 起源株) 又はスパイクバックス (1 価: 起源株)) の初回免疫を完了し、かつ 2 回目投与から 6 ヶ月を経過した成人 (18 歳以上 65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) Part 1 <用量漸増パート> 成人: 24 例 高齢者: 24 例 <並行比較パート> 成人: 240 例 高齢者: 197 例 Part 2 コミナティ (1 価: 起源株) 初回免疫完了者: 2311 例 スパイクバックス (1 価: 起源株) 初回免疫完了者: 2207 例	Part 1: 多施設共同、無作為化、プラセボ又は実薬対照、評価者盲検、用量確認試験 Part 2: 多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、非劣性検証試験	Part 1 用量漸増パート ダイチロナ (1 価: 起源株) 10µg、30µg、60µg プラセボ 並行比較パート ダイチロナ (1 価: 起源株) 10µg、30µg、60µg コミナティ (1 価: 起源株) 30µg スパイクバックス (1 価: 起源株) 50µg Part 2 ダイチロナ (1 価: 起源株) 60µg コミナティ (1 価: 起源株) 30µg スパイクバックス (1 価: 起源株) 50µg 1 回筋肉内投与	評価
J101 試験 I / II 相 日本	安全性、有効性 (免疫原性)、及び薬物動態の評価、並びに推奨用量の決定	SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人の健康成人 (20 歳以上 65 歳未満) 及び健康高齢者 (65 歳以上 75 歳未満) 健康成人: 80 例 健康高齢者: 62 例	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験	ダイチロナ (1 価: 起源株) 10µg、30µg、60µg、100µg プラセボ 4 週間隔 2 回筋肉内投与	参考
116 試験 II 相 日本	安全性、有効性 (免疫原性)、及び薬物動態の評価、推奨用量の検討	SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人健康成人 (20 歳以上 65 歳未満) Part 1: 6 例 Part 2: 74 例	Part 1: 非盲検、非対照、用量漸増パート Part 2: 二重盲検、非対照、無作為化、2 群並行群間比較パート	ダイチロナ (1 価: 起源株) 30µg、60µg 4 週間隔 2 回筋肉内投与	参考

a : 146 試験、J101 試験、及び 116 試験の Part 2 では無作為化された例数。116 試験の Part 1 では登録例数

b : mRNA としての用量

V. 治療に関する項目

2023年11月一部変更承認時（1価：オミクロン株 XBB.1.5）

試験略名 開発の相 実施国	主目的	対象 例数 ^a	試験デザイン	試験薬／比較対照薬 用法及び用量 ^b	資料 区分
212 試験 Ⅲ相 日本	<p>Main Study 有効性（免疫原性）の対照薬に対する非劣性検証、安全性評価</p> <p>Sub Study A 用量設定の妥当性検討</p> <p>Sub Study B 各種既承認 SARS-CoV-2 ワクチン追加接種時の有効性及び安全性評価</p>	<p>12 歳以上の SARS-CoV-2 ワクチン初回免疫及び追加免疫完了者</p> <p>Main Study 701 例（ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）群 349 例、コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）群 352 例）</p> <p>Sub Study A 301 例（ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60μg 群 74 例、ダイチロナ（1 価：起源株）60μg 群 75 例、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30μg 群 77 例、同 60μg 群 75 例）</p> <p>Sub Study B ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）401 例</p>	<p>Main Study 多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、非劣性検証試験</p> <p>Sub Study A 多施設共同、無作為化、評価者盲検、用量確認試験</p> <p>Sub Study B 多施設共同、単群、非盲検試験</p>	<p>Main Study ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60μg コミナティ（2 価：起源株／BA.4-5）30μg</p> <p>Sub Study A ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60μg ダイチロナ（1 価：起源株）60μg ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30μg、60μg</p> <p>Sub Study B ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60μg</p> <p>1 回筋肉内投与</p>	評価

a：無作為化された例数（Sub Study B は投与例数）

b：mRNA としての用量

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

1) 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（J101 試験）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人健康成人 80 例及び健康高齢者 62 例を対象に、プラセボ（健康成人 16 例、健康高齢者 15 例）、又はダイチロナ（1 価：起源株）（健康成人 64 例、健康高齢者 47 例）を 10、30、60、又は 100μg の用量で 4 週間隔にて 2 回投与した。

ダイチロナ（1 価：起源株）の投与により、SARS-CoV-2 血清中和抗体価が増加した。SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMT は健康高齢者と比較して健康成人で高く、すべての投与群で 2 回目投与 14 日後に最も高かった。健康成人では、SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMT は、10μg 群に比較し 30μg 群、60μg 群、及び 100μg 群で高かった。

副反応の発現割合は、健康成人では、ダイチロナ（1 価：起源株）全投与群で 96.9%（62/64 例）、プラセボ群で 43.8%（7/16 例）、健康高齢者では、ダイチロナ（1 価：起源株）全投与群で 91.5%（43/47 例）、プラセボ群で 20.0%（3/15 例）であった。健康成人及び健康高齢者の両方で、ダイチロナ（1 価：起源株）全投与群で発現割合の高かった副反応は、注射部位疼痛（健康成人 84.4% [54/64 例]、健康高齢者 74.5% [35/47 例]、以下同順）及び筋肉痛（53.1% [34/64 例]、74.5% [35/47 例]）であった。健康成人及び健康高齢者の両方で、副反応の発現割合は用量に依存しなかった。死亡、重篤な副反応、投与中止に至った副反応は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（116 試験）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人健康成人 80 例を対象に、ダイチロナ（1 価：起源株）を 30 又は 60μg の用量（Part1 及び 2 をあわせて各用量 40 例）で 4 週間隔にて 2 回投与した。SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMT は、いずれの投与群でも 2 回目投与 14 日後に最も高

かった。2回目投与14日後のSARS-CoV-2血清中和抗体価のGMT及びGMFRは、30 μ g群に比較し60 μ g群で高かった。2回目投与14日後及び28日後でのSARS-CoV-2血清中和抗体価の中和抗体応答率は、30 μ g群と60 μ g群で同程度であった。

副反応の発現割合は、30 μ g群で92.5% (37/40例)、60 μ g群で100.0% (40/40例)であった。ダイチロナ(1価：起源株)全投与群で発現割合の高かった副反応は、注射部位疼痛(30 μ g群92.5% [37/40例]、60 μ g群90.0% [36/40例]、以下同順)、筋肉痛(50.0% [20/40例]、57.5% [23/40例])、及び倦怠感(35.0% [14/40例]、47.5% [19/40例])であった。副反応の発現割合はダイチロナ(1価：起源株)の用量に依存しなかった。死亡、重篤な副反応、投与中止に至った副反応は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

【用法及び用量】追加免疫として、1回0.6mLを筋肉内に接種する。

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験(追加免疫)(ダイチロナ筋注(1価：起源株))(146試験)^{5,6)}

a 方法

目的	<p>【Part 1】既承認SARS-CoV-2ワクチンの初回免疫完了者を対象として、ダイチロナ(1価：起源株)を追加接種した際の安全性及び免疫原性を確認し、ダイチロナ(1価：起源株)追加接種の推奨用量を決定する。</p> <p>【Part 2】既承認SARS-CoV-2ワクチンの初回免疫完了者を対象として、ダイチロナ(1価：起源株)の追加接種4週間後のSARS-CoV-2(起源株)血清中和抗体価が対照薬と比較して非劣性であることを検証する。</p>
試験デザイン	<p>【Part 1】多施設共同、無作為化、プラセボ又は実薬対照、評価者盲検、用量確認試験</p> <p>【Part 2】多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、非劣性検証試験</p>
対象	<p>既承認SARS-CoV-2ワクチン(コミナティ(1価：起源株)又はスパイクボックス(1価：起源株))の初回免疫を完了し、かつ2回目投与から6ヵ月を経過した成人及び高齢者</p> <p>Part 1用量漸増パート：コミナティ(1価：起源株)初回免疫完了者24例(ダイチロナ(1価：起源株)群；10、30、60μg群各6例、プラセボ群；6例) スパイクボックス(1価：起源株)初回免疫完了者24例(ダイチロナ(1価：起源株)群；10、30、60μg群各6例、プラセボ群；6例)</p> <p>Part 1並行比較パート：コミナティ(1価：起源株)初回免疫完了者240例(ダイチロナ(1価：起源株)群；10、30、60μg群各60例、コミナティ(1価：起源株)群；60例) スパイクボックス(1価：起源株)初回免疫完了者197例(ダイチロナ(1価：起源株)群；10μg群49例、30μg群49例、60μg群50例、スパイクボックス(1価：起源株)群；49例)</p> <p>Part 2：コミナティ(1価：起源株)初回免疫完了者2311例(ダイチロナ(1価：起源株)群；1540例、コミナティ(1価：起源株)群；771例) スパイクボックス(1価：起源株)初回免疫完了者2207例(ダイチロナ(1価：起源株)群；1473例、スパイクボックス(1価：起源株)群；734例)</p> <p>※ Part 1用量漸増パート及び並行比較パート、並びにPart 2いずれも無作為化された例数</p>
主な選択基準	<p>1) 同意取得時の年齢が18歳以上65歳未満(成人)又は同意取得時の年齢が65歳以上(高齢者)の者</p> <p>2) 過去に同一の既承認SARS-CoV-2ワクチン(コミナティ(1価：起源株)、スパイクボックス(1価：起源株))の初回免疫を完了し、かつ2回目投与から6ヵ月を経過した者</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、精神神経疾患、発育障害、血小板減少症又は凝固障害を有する者 2) ワクチン接種による痙攣又はてんかんの既往歴を有する者 3) 心筋炎又は心膜炎の基礎疾患を有する者又は既往歴を有する者 4) 過去に SARS-CoV-2 感染の症状を有し、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (reverse transcription polymerase chain reaction: RT-PCR) 検査、SARS-CoV-2 抗原検査、又は SARS-CoV-2 抗体検査等によって SARS-CoV-2 感染症と診断された者 5) 過去に免疫不全の診断が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 6) 同意取得時に SARS-CoV-2 感染が疑われる症状 (呼吸器症状、頭痛、倦怠感、嗅覚障害、味覚障害等) を認める者 7) 同意取得時に腋窩体温 37.5℃以上を呈している者 8) 適格性確認時に SARS-CoV-2 抗原検査及び SARS-CoV-2 抗体検査の結果が陽性の者 9) 食物、医薬品、化粧品、又はワクチン投与などにより、過去にアナフィラキシー又は重度のアレルギーの既往歴を有する者 10) 既往歴及び問診により、HIV 感染症等による免疫抑制状態又は免疫不全状態が確認された、あるいはその疑いのある者 11) 妊婦又は授乳婦、適格性確認時の妊娠検査が陽性の女性、最終月経からの期間が 12 ヶ月であり妊娠の可能性のある閉経前女性で妊娠検査を受ける意思がない者、治験期間中にパートナーも含めて妊娠を計画している、又は治験期間中に効果的な避妊法で避妊を講じることができない者、又は治験期間中に精子を提供する意思がある男性及び卵子を提供する意思がある女性 12) 過去に SARS-CoV-2 ワクチン (治験薬又は既承認 SARS-CoV-2 ワクチン) を 3 回以上投与された者
<p>投与方法</p>	<p>【Part 1】 用量漸増パート：追加免疫としてダイチロナ (1 価：起源株) 10µg、30µg、60µg、又はプラセボを 1 回筋肉内投与 並行比較パート：追加免疫としてダイチロナ (1 価：起源株) 10µg、30µg、60µg、又は対照薬 (コミナティ (1 価：起源株) 30µg 又はスパイクボックス (1 価：起源株) 50µg) を 1 回筋肉内投与</p> <p>【Part 2】 追加免疫としてダイチロナ (1 価：起源株) 60µg 又は対照薬 (コミナティ (1 価：起源株) 30µg 又はスパイクボックス (1 価：起源株) 50µg) を 1 回筋肉内投与</p>
<p>主な評価項目</p>	<p><主要評価項目></p> <p>【Part 1】 有効性 (免疫原性) 評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (起源株) 血清中和抗体価の GMFR 安全性評価項目：特定有害事象 (注射部位及び全身性) 及び副反応、特定外有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、臨床検査値、標準 12 誘導心電図 (用量漸増パートのみ)</p> <p>【Part 2】 有効性 (免疫原性) 評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (起源株) 血清中和抗体価の GMFR</p> <p><副次的評価項目></p> <p>【Part 1】 有効性 (免疫原性) 評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (起源株) 血清中和抗体価の GMT、中和抗体応答率、血中抗 RBD IgG の GMC 等</p> <p>【Part 2】 有効性 (免疫原性) 評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (起源株) 血清中和抗体価の GMT、中和抗体応答率等 安全性評価項目：特定有害事象 (注射部位及び全身性) 及び副反応、特定外有害事象及び副反応、重篤な有害事象及び副反応、臨床検査値</p>

<p>主な統計 解析手法</p>	<p><主要評価項目></p> <p>【Part 1】 有効性（免疫原性）評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMFR を算出。 安全性評価項目： ・ 特定有害事象（注射部位及び全身性）、特定外有害事象を集計。 ・ 臨床検査値、標準 12 誘導心電図を評価。 ・ 全身性特定有害事象（発熱）発現被験者の治験薬投与 7 日後までの体温の要約統計量を算出。</p> <p>【Part 2】 有効性（免疫原性）評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMFR 比（ダイチロナ（1 価：起源株）推奨用量群／対照群）を算出し、その両側 97.5%CI の下限が非劣性マージン 0.67 を上回ることを確認。</p> <p><副次的評価項目></p> <p>【Part 1】 有効性（免疫原性）評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMT 及び中和抗体応答率、血中抗 RBD IgG の GMC を算出。</p> <p>【Part 2】 有効性（免疫原性）評価項目：治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMT 及び中和抗体応答率を算出。 安全性評価項目： ・ 特定有害事象（注射部位及び全身性）、特定外有害事象を集計。 ・ 臨床検査値を評価。 ・ 全身性特定有害事象（発熱）発現被験者の治験薬投与 7 日後までの体温の要約統計量を算出。</p> <p>GMFR は、治験薬投与前の数値に対する投与後の数値の比とした。 中和抗体応答率は、治験薬投与前の数値に対して、投与後の数値が 4 倍以上になった被験者の割合とした。ただし、投与前が定量下限未満の場合は、定量下限値の 1/2 の数値をベースラインとして算出した。</p>
----------------------	---

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

【用法及び用量】追加免疫として、1 回 0.6mL を筋肉内に接種する。

b 結果

有効性

<Part 1 並行比較パート>

成人及び高齢者ともに、SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMT は、コミナティ（1 価：起源株）又はスパイクバックス（1 価：起源株）のいずれの初回免疫完了者においても、すべてのダイチロナ（1 価：起源株）群で投与 4 週間後に上昇した。ダイチロナ（1 価：起源株）群の GMT 及び GMFR は、コミナティ（1 価：起源株）又はスパイクバックス（1 価：起源株）のいずれの初回免疫完了者においても、コミナティ（1 価：起源株）群又はスパイクバックス（1 価：起源株）群と同程度か上回り、60 μ g 群で概ね最も値が高かった。30 μ g 群及び 60 μ g 群で血中抗 RBD IgG の GMC も同様の傾向であった。SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の中和抗体応答率は 93.1%~100.0%であった。

<Part 2>

コミナティ（1 価：起源株）初回免疫完了者 209 例（ダイチロナ（1 価：起源株）群：140 例、コミナティ（1 価：起源株）群：69 例）及びスパイクバックス（1 価：起源株）初回免疫完了者 212 例（ダイチロナ（1 価：起源株）群：142 例、スパイクバックス（1 価：起源株）群：70 例）を免疫原性評価可能 PPS として、SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価を評価した。

i) 治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMFR（主要評価項目）

対照群に対するダイチロナ（1 価：起源株）群の GMFR 比（97.5%CI）は、コミナティ（1 価：起源株）初回免疫完了者では 1.464（1.112~1.927）、スパイクバックス（1 価：起源株）初回免疫完了者では 1.772（1.335~2.353）で、ともに両側 97.5%CI の下限が非劣性マージン 0.67 を上回り、コミナティ（1 価：起源株）及びスパイクバックス（1 価：起源株）に対するダイチロナ（1 価：起源株）60 μ g の非劣性が検証された。

ii) 治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2（起源株）血清中和抗体価の GMT、中和抗体応答率（副次評価項目）

対照群に対するダイチロナ（1 価：起源株）群の GMT 比（95%CI）は、コミナティ（1 価：起源株）初回免疫完了者では 1.414（1.085~1.843）、スパイクバックス（1 価：起源株）初回免疫完了者では 1.896（1.466~2.452）であった。

ダイチロナ（1 価：起源株）群と対照群の中和抗体応答率の差（95%CI）は、コミナティ（1 価：起源株）初回免疫完了者で-1.4（-5.9~5.4）、スパイクバックス（1 価：起源株）初回免疫完了者で 2.1（-4.4~11.1）であった。

治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (起源株) 血清中和抗体価の GMT、GMFR、
及び中和抗体応答率 (免疫原性評価可能 PPS)

	コミナティ (1 価: 起源株) 初回免疫完了者		スパイクボックス (1 価: 起源株) 初回免疫完了者	
	コミナティ (1 価: 起源株) 群	ダイチロナ (1 価: 起源株) 群	スパイクボックス (1 価: 起源株) 群	ダイチロナ (1 価: 起源株) 群
ベースライン				
n	69	140	70	142
GMT (IU/mL) ^{a)}	29.468	24.292	45.185	62.576
95%CI ^{b)}	(21.614, 40.175)	(20.431, 28.882)	(34.608, 58.995)	(50.873, 76.971)
投与 4 週間後				
n	66	137	69	136
GMT (IU/mL) ^{a)}	951.373	1345.327	1096.038	2078.015
95%CI ^{b)}	(768.559, 1177.672)	(1153.683, 1568.806)	(878.747, 1367.058)	(1795.209, 2405.372)
GMFR	38.044	58.690	25.402	36.074
95%CI ^{b)}	(29.704, 48.726)	(49.643, 69.386)	(19.163, 33.671)	(29.292, 44.426)
調整済み GMFR ^{c)}	39.410	57.700	21.932	38.864
95%CI ^{b)}	(32.365, 47.989)	(50.330, 66.149)	(17.935, 26.819)	(33.687, 44.837)
中和抗体応答率 ^{a), d)} (応答例数、%)	65 (98.5)	133 (97.1)	64 (92.8)	129 (94.9)
95%CI ^{e)}	(91.8, 100.0)	(92.7, 99.2)	(83.9, 97.6)	(89.7, 97.9)
GMT 比	1.414		1.896	
95%CI	(1.085, 1.843)		(1.466, 2.452)	
GMFR 比	1.543		1.420	
97.5%CI	(1.101, 2.161)		(0.948, 2.127)	
調整済み GMFR 比 ^{c), f)}	1.464		1.772	
97.5%CI	(1.112, 1.927)		(1.335, 2.353)	
中和抗体応答率の差 ^{g)}	-1.4		2.1	
95%CI	(-5.9, 5.4)		(-4.4, 11.1)	

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

b) 両側 95%CI は抗体価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

c) 調整済み GMFR 及び 95%CI、並びに調整済み GMFR 比及び 97.5%CI は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価を共変数とした共分散分析モデルに基づき算出された

d) 中和抗体価が追加接種前から追加接種 4 週間後に 4 倍以上に上昇 (中和抗体応答) した被験者の割合

e) 両側 95%CI は Clopper Pearson 法に基づき算出

f) 非劣性マージン: 調整済み GMFR 比 (ダイチロナ (1 価: 起源株) 群/コミナティ (1 価: 起源株) 群又はダイチロナ (1 価: 起源株) 群/スパイクボックス (1 価: 起源株) 群) の両側 97.5%CI 下限 > 0.67

g) 中和抗体応答率の差: ダイチロナ (1 価: 起源株) 群 - 対照群

両側 95%CI は Newcombe-Wilson score 法に基づき算出

安全性

i) 副反応

成人及び高齢者 4,743 例 (コミナティ (1 価: 起源株) 初回免疫完了者 2,433 例 [ダイチロナ (1 価: 起源株) 60µg 群: 1,604 例、コミナティ (1 価: 起源株) 群: 829 例] 及びスパイクボックス (1 価: 起源株) 初回免疫完了者 2,310 例 [ダイチロナ (1 価: 起源株) 60µg 群: 1,525 例、スパイクボックス (1 価: 起源株) 群: 785 例]) を対象に、治験薬を追加接種後 28 日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価した。

ダイチロナ (1 価: 起源株) 60µg 群全体 (Part 1 及び Part 2) で 20%以上の発現割合の副反応の発現状況 (事象全体及び重度) は下表のとおりであった。ダイチロナ (1 価: 起源株) 群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は 2~4 日 (中央値) であった。注射部位紅斑は

V. 治療に関する項目

接種3日目（中央値）に発現し、持続期間は4日（中央値）であった。

死亡及び試験の中止に至った副反応は認められなかった。

コミナティ（1価：起源株）初回免疫完了者にダイチロナ（1価：起源株）又はコミナティ（1価：起源株）を追加接種したときの主な副反応の発現状況

	ダイチロナ（1価：起源株）群			コミナティ（1価：起源株）群		
	評価例数	発現例数（%）		評価例数	発現例数（%）	
		全体	重度 ^{a)}		全体	重度 ^{a)}
注射部位疼痛	1,604	1,479 (92.2)	9 (0.6)	829	761 (91.8)	6 (0.7)
倦怠感	1,604	876 (54.6)	31 (1.9)	829	468 (56.5)	17 (2.1)
注射部位熱感	1,604	625 (39.0)	15 (0.9)	829	361 (43.5)	7 (0.8)
頭痛	1,604	610 (38.0)	8 (0.5)	829	326 (39.3)	6 (0.7)
発熱 ^{b)}	1,604	590 (36.8)	42 (2.6)	829	316 (38.1)	17 (2.1)
注射部位腫脹	1,604	327 (20.4)	15 (0.9)	829	177 (21.4)	2 (0.2)
注射部位紅斑 ^{c)}	1,604	281 (17.5)	21 (1.3)	829	158 (19.1)	1 (0.1)
筋肉痛	1,604	321 (20.0)	6 (0.4)	829	197 (23.8)	7 (0.8)

スパイクバックス（1価：起源株）初回免疫完了者にダイチロナ（1価：起源株）又はスパイクバックス（1価：起源株）を追加接種したときの主な副反応の発現状況

	ダイチロナ（1価：起源株）群			スパイクバックス（1価：起源株）群		
	評価例数	発現例数（%）		評価例数	発現例数（%）	
		全体	重度 ^{a)}		全体	重度 ^{a)}
注射部位疼痛	1,525	1,434 (94.0)	10 (0.7)	785	731 (93.1)	13 (1.7)
倦怠感	1,525	1,009 (66.2)	38 (2.5)	785	521 (66.4)	29 (3.7)
注射部位熱感	1,525	784 (51.4)	22 (1.4)	785	444 (56.6)	14 (1.8)
頭痛	1,525	693 (45.4)	11 (0.7)	785	373 (47.5)	12 (1.5)
発熱 ^{b)}	1,525	671 (44.0)	42 (2.8)	785	377 (48.0)	29 (3.7)
注射部位腫脹	1,525	396 (26.0)	25 (1.6)	785	252 (32.1)	11 (1.4)
注射部位紅斑 ^{c)}	1,525	399 (26.2)	43 (2.8)	785	223 (28.4)	14 (1.8)
筋肉痛	1,525	349 (22.9)	10 (0.7)	785	203 (25.9)	9 (1.1)

a) 日常活動を妨げる程度

b) 37.5℃以上、39℃以上又は日常活動を妨げる程度を重度とした。

c) 日常活動を妨げる程度のほか、長径10cm超、又は壊死・剥脱性皮膚炎を重度とした。

ii) 特定有害事象^{*1}及び特定外有害事象^{*2}

Part 1 並行比較パートでは、成人及び高齢者ともに、ダイチロナ（1価：起源株）群における特定有害事象（注射部位及び全身性）の発現割合は、初回接種ワクチンの種類（コミナティ（1価：起源株）又はスパイクバックス（1価：起源株））にかかわらず、用量の増加とともに高くなる傾向があった。注射部位の特定有害事象で最も発現割合が高かったのは注射部位疼痛であった。全身性の特定有害事象で最も発現割合が高かったのは倦怠感であった。死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。認められた有害事象は軽度又は中等度のものがほとんどであった。

特定外有害事象は、ダイチロナ（1価：起源株）群では、初回接種ワクチンの種類や成人又は高齢者に関わらず、MedDRAの器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象（注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位硬結など）が比較的良好に見られた。重度の特定外有害事象は認められなかった。

Part 2 では、注射部位の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ（1価：起源株）群全体で94.8%（2851/3007例）、コミナティ（1価：起源株）群94.5%（727/769例）、スパイクバックス（1価：起源株）群95.2%（700/735例）であった。ダイチロナ（1価：起源株）群全体で比較的良好に見られた注射部位の特定有害事象は、注射部位疼痛（ダイチロナ（1価：起源株）群全体93.1%、コミナティ（1価：起源株）群92.2%、スパイクバックス（1価：起源株）群93.6%、以下同順）及び注射部位熱感（45.4%、44.9%、57.8%）

であった。全身性の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ（1価：起源株）群全体で73.4%（2207/3007例）、コミナティ（1価：起源株）群70.0%（538/769例）、スパイクバックス（1価：起源株）群81.5%（599/735例）であった。ダイチロナ（1価：起源株）群全体で比較的良好に見られた全身性の特定有害事象は、倦怠感（ダイチロナ（1価：起源株）群全体61.0%、コミナティ（1価：起源株）群58.1%、スパイクバックス（1価：起源株）群67.8%、以下同順）、頭痛（42.2%、41.5%、48.7%）、及び発熱（38.1%、35.9%、47.5%）であった。特定外有害事象の発現割合は、ダイチロナ（1価：起源株）群全体で36.1%（1086/3007例）、コミナティ（1価：起源株）群36.3%（279/769例）、スパイクバックス（1価：起源株）群36.3%（267/735例）であった。ダイチロナ（1価：起源株）群全体で比較的良好に見られた特定外有害事象は、注射部位紅斑（ダイチロナ（1価：起源株）群全体11.3%、コミナティ（1価：起源株）群10.1%、スパイクバックス（1価：起源株）群8.8%、以下同順）、注射部位腫脹（8.1%、6.8%、8.3%）、注射部位硬結（6.4%、7.0%、8.6%）、及び発熱（3.5%、3.5%、2.2%）であった。

*1：特定有害事象は、治験薬投与から7日後までの注射部位有害事象（発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、そう痒感）及び全身性有害事象（発熱、倦怠感、頭痛、発疹、筋肉痛）と定義した。

*2：特定外有害事象は、治験薬投与から28日後までの特定有害事象以外の有害事象とした。

②国内第Ⅲ相試験（追加免疫）（2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）（212試験）^{7,8)}

<Main Study>

a 方法

目的	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上のコミナティ（1価：起源株）初回免疫及びコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫完了者、並びにコミナティ（1価：起源株）初回免疫及び追加免疫後コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫完了者を対象として、ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）の追加接種4週間後のSARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価のGMT及び中和抗体応答率がコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）と比較して非劣性であることを検証する。 12歳以上のコミナティ（1価：起源株）初回免疫及びコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫完了者並びに12歳以上のコミナティ（1価：起源株）初回免疫及び追加免疫後コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫完了者を対象として、ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）の追加接種の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、非劣性検証試験
対象	<p>12歳以上のSARS-CoV-2ワクチン初回免疫及び追加免疫完了者 無作為化された例数： 701例（ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）群：349例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群：352例） 安全性解析集団： 701例（ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）群：349例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群：352例） 免疫原性評価可能PPS： 698例（ダイチロナ（2価：起源株／BA.4-5）群：348例、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群：350例）</p>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が12歳以上の者 2) 過去にコミナティ（1価：起源株）初回免疫及びコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫を完了した者並びにコミナティ（1価：起源株）初回免疫及び追加免疫後コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫を完了した者のうち、最終のコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）追加免疫から3ヵ月以上を経過した者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、精神神経疾患、発育障害、血小板減少症又は凝固障害を有する者 2) ワクチン投与による痙攣又はてんかんの既往歴を有する者 3) 心筋炎又は心膜炎の基礎疾患あるいは既往歴を有する者 4) 過去に SARS-CoV-2 感染症検査 (RT-PCR 検査、その他の核酸検出検査、又は SARS-CoV-2 抗原検査) の結果が陽性であった者、又は医師の診察により COVID-19 と診断された者 5) 過去に免疫不全の診断が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 6) 同意取得時に SARS-CoV-2 感染が疑われる症状 (呼吸器症状、頭痛、倦怠感、嗅覚障害、味覚障害、咽頭痛等) を認める者 7) 同意取得時に SARS-CoV-2 感染者との濃厚接触者と判定されている者又は同居家族が SARS-CoV-2 に感染していると判定されている者 8) 同意取得時に腋窩体温 37.5℃以上を呈している者 9) 適格性確認時に SARS-CoV-2 抗原検査又は SARS-CoV-2 抗体検査の結果が陽性の者 10) 食物、医薬品、化粧品、又はワクチン投与などにより、過去にアナフィラキシー又は重度のアレルギーの既往歴を有する者 11) 過去にコミナティ RTU 筋注追加免疫を 2 回以上受けた者 12) 既往歴及び問診により、ヒト免疫不全ウイルス感染症等による免疫抑制状態又は免疫不全状態が確認された、あるいはその疑いのある者 13) 妊婦又は授乳婦、適格性確認時の妊娠検査が陽性の女性、最終月経からの期間が 12 ヶ月未満であり妊娠の可能性のある閉経前女性で妊娠検査を受ける意思がない者、治験期間中にパートナーも含めて妊娠を計画している又は治験期間中に効果的な避妊法で避妊を講じることができない者、あるいは治験期間中に精子を提供する意思がある男性及び卵子を提供する意思がある女性
<p>投与方法</p>	<p>追加免疫としてダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 60µg 又はコミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 30µg を 1 回筋肉内投与</p>
<p>主な評価項目</p>	<p>有効性 (免疫原性) 評価項目 (主要評価項目) 治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の GMT 及び中和抗体応答率</p> <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子日誌によって収集された治験薬投与から 7 日後までの特定有害事象 (注射部位及び全身性) ・ 治験薬投与から 28 日後までの特定外有害事象
<p>主な統計解析手法</p>	<p>有効性 (免疫原性) の解析 治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の GMT とその両側 95% CI、中和抗体応答率とその両側 95% CI を、投与群ごとに算出した。 調整済み GMT 比 ([ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群] / [コミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群]) の両側 95% CI の下限が 0.67 を上回る、かつ中和抗体応答率の差 ([ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群] - [コミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群]) の両側 95% CI の下限が -10% を上回る場合に、ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群はコミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群に対して非劣性であると判定した。</p> <p>安全性の解析 特定有害事象の解析は、特定安全性解析対象集団で行い、その他の安全性の解析は、安全性解析対象集団で行った。有害事象が発現した被験者数を、投与群ごとに集計した。</p>

b 結果

有効性

治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の調整済み GMT の比 ([ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群] / [コミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群]) は、1.720 (95% CI: 1.516~1.952) であり、中和抗体応答率の差 ([ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群] - [コミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) 群]) は、21.6 (95% CI: 14.0~28.8) %であった。事前に設定した非劣性マージンである SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の GMT の比の両側 95% CI の下限が 0.67 を上回り、かつ中和抗体応答率の差の両側 95% CI の下限が -10% を上回ったことから、ダイチロナ (2 価: 起源株/BA.4-5) のコミナティ (2 価: 起源株/BA.4-5) に対する非劣性が検証された。

治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の GMT、GMFR、
及び中和抗体応答率 (免疫原性評価可能 PPS)

	ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 (N = 348)	コミナティ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 (N = 350)
ベースライン		
n	348	349
GMT (IU/mL)	73.286	74.492
95%CI ^{a)}	(62.084, 86.510)	(63.156, 87.861)
投与 4 週間後		
n	328	321
GMT ^{b)}	405.458	235.502
95%CI ^{a)}	(351.356, 467.891)	(203.819, 272.109)
GMFR	5.852	3.398
95%CI ^{a)}	(5.209, 6.574)	(3.092, 3.733)
中和抗体応答率 (応答例数、%) ^{b), c)}	221 (67.4)	147 (45.8)
95%CI ^{d)}	(62.0, 72.4)	(40.2, 51.4)
調整済み GMT ^{b), e)}	390.741	227.113
95%CI	(353.627, 431.751)	(205.169, 251.405)
調整済み GMT 比 ^{e), f)}	1.720	
95%CI	(1.516, 1.952)	
中和抗体応答率の差 ^{g)}	21.6	
95%CI ^{h)}	(14.0, 28.8)	

- a) 両側 95%CI は抗体価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) 抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられた
c) 中和抗体価が追加接種前から追加接種 4 週間後に 4 倍以上に上昇 (中和抗体応答) した被験者の割合
d) 両側 95%CI は Clopper Pearson 法に基づき算出
e) 調整済み GMT/GMT 比及び 95%CI は、常用対数変換した中和抗体価を従属変数、投与群を独立変数、常用対数変換したベースライン中和抗体価、年齢 (12 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、及び最終の追加免疫からの接種間隔 (3 ヶ月以上 6 ヶ月未満、6 ヶ月以上) を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出された
f) 非劣性マージン : 調整済み GMT 比 (ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 / コミナティ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群) の両側 95%CI 下限 > 0.67
g) 非劣性マージン : 中和抗体応答率の差 (ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 - コミナティ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群) の両側 95%CI 下限 > -10%
h) 両側 95%CI は Newcombe-Wilson score 法に基づき算出

安全性

i) 副反応

12 歳以上の 701 例 (ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 : 349 例、コミナティ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群 : 352 例) を対象に、治験薬を追加接種後 28 日間に発現した副反応を電子日誌又は問診等で収集し評価した。ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群での主な副反応の発現状況 (事象全体及び重度) は下表のとおりであった。ダイチロナ (2 価 : 起源株 / BA.4-5) 群でみられた注射部位紅斑を除く事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は 1~2 日 (中央値) であった。注射部位紅斑は接種 3 日目 (中央値) に発現し、持続期間は 2 日 (中央値) であった。

死亡及び試験の中止に至った副反応は認められなかった。

主な副反応の発現状況

	ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群			コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群		
	評価例数	発現例数 (%)		評価例数	発現例数 (%)	
		全体	重度 ^{a)}		全体	重度 ^{a)}
注射部位疼痛	349	301 (86.2)	4 (1.1)	352	302 (85.8)	2 (0.6)
倦怠感	349	116 (33.2)	3 (0.9)	352	138 (39.2)	2 (0.6)
注射部位熱感	349	133 (38.1)	2 (0.6)	352	128 (36.4)	2 (0.6)
頭痛	349	66 (18.9)	0 (0.0)	352	79 (22.4)	0 (0.0)
発熱 ^{b)}	349	47 (13.5)	5 (1.4)	352	44 (12.5)	1 (0.3)
注射部位腫脹	349	57 (16.3)	3 (0.9)	352	36 (10.2)	0 (0.0)
注射部位紅斑 ^{c)}	349	29 (8.3)	1 (0.3)	352	19 (5.4)	0 (0.0)
筋肉痛	349	45 (12.9)	1 (0.3)	352	42 (11.9)	1 (0.3)

a) 日常活動を妨げる程度

b) 37.5℃以上、39℃以上又は日常活動を妨げる程度を重度とした。

c) 日常活動を妨げる程度のほか、長径 10cm 超、又は壊死・剥脱性皮膚炎を重度とした。

ii) 特定有害事象*1 及び特定外有害事象*2

注射部位の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 89.4% (312/349 例)、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 86.9% (306/352 例) であり、投与群間で発現割合に明らかな差はなかった。ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で比較的良好に見られた注射部位の特定有害事象は、注射部位疼痛 (ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 86.0%、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 85.2%、以下同順) 及び注射部位熱感 (38.1%、36.4%) であった。全身性の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 43.0% (150/349 例)、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 48.3% (170/352 例) であり、投与群間で発現割合に明らかな差はなかった。ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で比較的良好に見られた全身性の特定有害事象は、倦怠感 (ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 33.0%、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 38.9%、以下同順) 及び頭痛 (18.3%、22.2%) であった。

特定外有害事象の発現割合は、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 15.5% (54/349 例)、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で 11.9% (42/352 例) であり、投与群間で発現割合に明らかな差はなかった。ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群で比較的良好に見られた特定外有害事象は、上咽頭炎 (ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 2.3%、コミナティ (2 価：起源株/BA.4-5) 群 1.4%、以下同順)、発熱 (1.1%、0.0%)、COVID-19 (0.9%、0.9%)、下痢 (0.9%、0.3%)、及び注射部位紅斑 (0.9%、0.0%) であった。

*1：特定有害事象は、治験薬投与から 7 日後までの注射部位有害事象 (発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、そう痒感) 及び全身性有害事象 (発熱、倦怠感、頭痛、発疹 [全身性/局所]、筋肉痛) と定義した。

*2：特定外有害事象は、治験薬投与から 28 日後までの特定有害事象以外の有害事象とした。

<Sub Study A 及び Sub Study B>

Sub Study A で、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 60µg 追加接種の免疫原性及び安全性をダイチロナ (1 価：起源株) 60µg、ダイチロナ (1 価：BA.4-5) 30µg、又はダイチロナ (1 価：BA.4-5) 60µg と比較し、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) の用量設定の妥当性を探索的に検討した。その結果、免疫原性評価可能 PPS (ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 60µg 群 74 例、ダイチロナ (1 価：起源株) 60µg 群 75 例、ダイチロナ (1 価：BA.4-5) 30µg 群 76 例、ダイチロナ (1 価：BA.4-5) 60µg 群 73 例) での治験薬投与 4 週間後の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.5.2.1) 血清中和抗体価の GMT は、いずれの投与群でもベースラインから上昇し、ダイチロナ (2 価：起源株/BA.4-5) 60µg 群で 571.175、ダイチロナ (1

価：起源株）60 μ g 群で 352.052、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30 μ g 群で 409.889、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）60 μ g 群で 557.164 であり、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 群の GMT はダイチロナ（1 価：BA.4-5）60 μ g 群と同程度で、ダイチロナ（1 価：起源株）60 μ g 群及びダイチロナ（1 価：BA.4-5）30 μ g 群より高かった。Sub Study A の安全性解析対象集団（ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 群 74 例、ダイチロナ（1 価：起源株）60 μ g 群 75 例、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30 μ g 群 77 例、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）60 μ g 群 75 例）での注射部位の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 群 90.5%（67/74 例）、ダイチロナ（1 価：起源株）60 μ g 群 89.3%（67/75 例）、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30 μ g 群 87.0%（67/77 例）、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）60 μ g 群 92.0%（69/75 例）で、全身性の特定有害事象の発現割合は、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 群 48.6%（36/74 例）、ダイチロナ（1 価：起源株）60 μ g 群 52.0%（39/75 例）、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）30 μ g 群 44.2%（34/77 例）、ダイチロナ（1 価：BA.4-5）60 μ g 群 49.3%（37/75 例）であった。注射部位及び全身性の特定有害事象の発現割合、内容、及び重症度は、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）群と対照群の間に大きな違いは認められなかった。

Sub Study B で、各種 SARS-CoV-2 ワクチンによる同種又は異種追加免疫完了者に対して、ダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 追加接種の免疫原性を探索的に検討した。その結果、免疫原性評価可能 PPS（399 例）での治験薬投与 4 週間後のダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60 μ g 投与時の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.5.2.1）血清中和抗体価の GMT は、ベースラインから上昇し、各種 SARS-CoV-2 ワクチンによる同種又は異種追加免疫完了者で免疫原性に明らかな違いは認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

一般使用成績調査（実施予定）

目的：本剤の追加免疫接種後に認められる有害事象及び COVID-19 情報を収集し、その安全性、有効性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾 mRNA を含有する。mRNA は脂質ナノ粒子により宿主細胞に送達され、mRNA にコードされる SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD が一過性に発現する。発現した RBD タンパク質が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ことで、SARS-CoV-2 による感染症の予防に寄与すると考えられる。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 血中抗 SARS-CoV-2 中和活性 (DS-5670a)

BALB/c マウスに、DS-5670a (0.03、0.3、又は 3 μ g/body : mRNA 換算量、以下同様) 又は緩衝液を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し (雌 10 例/群)、2 回目投与 2 週後に採取した血清の抗 SARS-CoV-2 中和活性を測定した。その結果、DS-5670a 用量依存的に ($R = 0.9236$ 、 $P < 0.0001$) 血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の上昇が認められ、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性と血中抗 RBD IgG 価に相関が認められた。

2) 血中抗 RBD IgG 価及び血中抗 RBD IgG2a 価/IgG1 価比 (DS-5670a)

BALB/c マウスに、DS-5670a (0.03、0.3、又は 3 μ g/body)、緩衝液、又はヘルパーT 細胞 2 型 (T helper cell type 2 : Th2) 偏向の免疫応答を惹起するアジュバントを添加した RBD タンパク質を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し (雌 10 例/群)、2 回目投与 2 週後に採取した血清の抗 RBD IgG 価を測定した。また、Th1 応答の指標である血中抗 RBD IgG2a 価及び Th2 応答の指標である血中抗 RBD IgG1 価を測定し、Th1 偏向の指標として比を算出した。その結果、DS-5670a 群では、血中抗 RBD IgG 価は緩衝液群に比較し用量依存的に高く ($R = 0.8773$ 、 $P < 0.0001$)、血中抗 RBD IgG の誘導が示された。また、血中抗 RBD IgG2a 価/IgG1 価比はアジュバント群と比較し高く、Th1 に偏向した抗原特異的 Th 応答プロファイルが示された。

3) RBD 特異的細胞性免疫誘導能 (DS-5670a)

BALB/c マウスに、DS-5670a (0.03、0.3、又は 3 μ g/body)、緩衝液、又は Th2 偏向の免疫応答を惹起するアジュバントを添加した RBD タンパク質を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し (雌 10 例/群)、2 回目投与 2 週後に採取した脾臓を用いて、Th1 応答の指標であるインターフェロン (interferon : IFN) γ 及びインターロイキン (interleukin : IL) -2、並びに Th2 応答の指標である IL-5 及び IL-13 を測定した。その結果、DS-5670a 群は、緩衝液群と比較して IFN- γ 及び IL-2 の産生が高く、またアジュバント群と比較して高い IFN- γ レベル/IL-5 レベル比及び IFN- γ レベル/IL-13 レベル比を示し、DS-5670a は Th1 に偏向した Th 応答プロファイルを誘導することが示唆された。

4) ラットにおける免疫原性 (DS-5670a)

SD ラット及び Wistar ラットに DS-5670a (5 又は 15 μ g/body) 又は緩衝液を 2 週間隔で 2 回筋肉内投与し (SD ラット群雌 6 例/群 [緩衝液群雌 4 例]、Wistar ラット群雌 2 例/群)、SD ラットは 1 回目投与 9 週後まで、Wistar ラットは 1 回目投与 7 週後まで血中抗 RBD IgG 価を測定した。その結果、SD ラット及び Wistar ラットともに血中抗 RBD IgG が誘導され、SD ラットでは少なくとも 1 回目投与 9 週後まで、Wistar ラットでは少なくとも 1 回目投与 7 週後まで、血中抗 RBD IgG が維持された。

5) カニクイザルにおける感染防御応答 (DS-5670a)

カニクイザルに DS-5670a (100 μ g/body) 又は緩衝液を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し (雌雄各 2 例/群)、2 回目投与 3 週後の血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を測定した。また、2 回目投与 3 週後に SARS-CoV-2 起源株を感染させ、感染 2~8 日後に鼻咽頭スワブのウイルス RNA 量を測定し、感染 8 又は 9 日後に解剖し肺組織の病理組織学的解析を実施した。その結果、DS-5670a 群で血中抗 SARS-CoV-2 中和活性が認められた。鼻咽頭スワブのウイルス RNA 量は、緩衝液群と比較して DS-5670a 群で低く、SARS-CoV-2 の上気道感染に対する感染防御応答の誘導が示唆された。肺組織の病理組織学的解析の結果、DS-5670a 投与により、SARS-CoV-2 感染後の炎症が増悪することがないことが示唆された。

6) 血中抗 SARS-CoV-2 中和活性 (DS-5670a、DS-5670a/b、DS-5670d の初回免疫による免疫原性)

BALB/c マウスに、DS-5670a (2 μ g/body)、DS-5670a/b (各 1 μ g/body)、DS-5670d (2 μ g/body) 又は緩衝液を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し (雌 8 例/群)、2 回目投与 2 週後に採取した血清を用いて、SARS-CoV-2 の各種シェードウイルス (起源株並びにオミクロン株 BA.4-5、XBB.1.5、XBB.1.16、及び XBB.2.3) に対する血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を測定した。その結果、起源株に対する中和活性は、緩衝液群と比較して、すべての DS-5670 群で高かった (DS-5670a、 $P=0.0010$; DS-5670a/b、 $P=0.0010$; DS-5670d、 $P=0.0106$)。BA.4-5 株に対する中和活性は、緩衝液群と比較して、すべての DS-5670 群で高かった (DS-5670a、 $P=0.0034$; DS-5670a/b、 $P=0.0010$; DS-5670d、 $P=0.0010$)。XBB.1.5 株に対する中和活性は、緩衝液群と比較して、DS-5670a/b 群及び DS-5670d 群で高かった (DS-5670a、 $P=0.0711$; DS-5670a/b、 $P=0.0010$; DS-5670d、 $P=0.0010$)。XBB.1.16 株に対する中和活性は、緩衝液群と比較して、すべての DS-5670 群で高かった (DS-5670a、 $P=0.0106$; DS-5670a/b、 $P=0.0010$; DS-5670d、 $P=0.0010$)。XBB.2.3 株に対する中和活性は、緩衝液群と比較して、すべての DS-5670 群で高かった (DS-5670a、 $P=0.0034$; DS-5670a/b、 $P=0.0010$; DS-5670d、 $P=0.0010$)。以上、DS-5670a/b 及び DS-5670d は、いずれも初回免疫によりオミクロン株 XBB 亜系統 (XBB.1.5、XBB.1.16、及び XBB.2.3) に対して血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を上昇させることが示された。

7) 血中抗 SARS-CoV-2 中和活性 (DS-5670a、DS-5670a/b、DS-5670d の追加免疫による免疫原性)⁹⁾

BALB/c マウスに、DS-5670a (2 μ g/body) を 2 週間隔で 2 回筋肉内投与し、その 2 週後に DS-5670a (2 μ g/body)、DS-5670a/b (各 1 μ g/body)、DS-5670d (2 μ g/body) 又は緩衝液を投与した (雌 8 例/群)。2 回目投与 2 週間後及び 3 回目投与 2 週間後に採取した血清を用いて、SARS-CoV-2 の各種シェードウイルス (オミクロン株 BA.4-5、XBB.1.5、XBB.1.16、及び XBB.2.3) に対する血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を測定した。その結果、3 回目接種前後を比較すると、DS-5670a 群及び DS-5670a/b 群ではオミクロン株 BA.4-5、XBB.1.16、及び XBB.2.3 に対して血中中和活性の有意な上昇が認められた ($P<0.05$ 、Wilcoxon 検定)。DS-5670d 群では、オミクロン株 BA.4-5、XBB.1.5、XBB.1.16、及び XBB.2.3 に対して血中中和活性の有意な上昇が認められた ($P<0.005$ 、Wilcoxon 検定)。以上、DS-5670d は、追加免疫によりオミクロン株 XBB 亜系統 (XBB.1.5、XBB.1.16、及び XBB.2.3) に対して血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を上昇させることが示された。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（J101 試験）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人健康成人 80 例及び健康高齢者 62 例を対象に、ダイチロナ（1 価：起源株）（10、30、60、又は 100 μ g）を 4 週間隔で 2 回投与した（このうち、薬物動態解析対象はプラセボ群を除く日本人健康成人 64 例、健康高齢者 47 例）。その結果、健康成人の 1 回目投与後では、血漿中 MAFB-7566a の T_{max} の中央値は、約 2～4 時間であった。 C_{max} の平均値は、用量の増加とともに上昇した。 AUC_{last} の平均値に明確な用量との相関は認められなかった。健康成人の 2 回目投与後では、 T_{max} の中央値は約 2～14 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{last} の平均値に明確な用量との相関は認められなかった。 C_{max} の平均値は 2 回目投与後と比較して、1 回目投与後の方が高い傾向であった。

健康高齢者の 1 回目投与後では、 T_{max} の中央値は約 1～2 時間であった。 C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は用量の増加とともに上昇した。2 回目投与後では、 T_{max} の中央値は約 1～2 時間であった。 C_{max} の平均値は用量の増加とともに上昇した。 AUC_{last} の平均値には明確な用量との相関は認められなかった。 C_{max} の平均値は 2 回目投与後と比較して、1 回目投与後の方が高かった。

2) 国内第Ⅱ相試験（116 試験）

SARS-CoV-2 ワクチン未接種、かつ SARS-CoV-2 に感染していない日本人健康成人を対象に、ダイチロナ（1 価：起源株）（30 又は 60 μ g）を 4 週間隔にて 2 回投与した結果（各用量 10 例）、血漿中 MAFB-7566a の T_{max} の中央値は、1 回目投与後で約 14～23 時間、2 回目投与後で約 23 時間であった。1 回目及び 2 回目投与後ともに、 C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は用量の増加に伴い上昇した。 C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は 2 回目投与後と比較して、1 回目投与後の方が高い傾向であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

【用法及び用量】追加免疫として、1 回 0.6mL を筋肉内に接種する。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

ラットに DS-5670a (40 μ g/body : mRNA 換算量) を単回筋肉内投与後、MAFB-7566a 濃度は投与部位の筋肉中で最も高く、その後比較的速やかに低下した ($t_{1/2}$: 11.4 時間)。また、投与部位の筋肉に次いで、MAFB-7566a 濃度は膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、及び脾臓で比較的高く、その濃度は長期間持続した ($t_{1/2}$: 140~211 時間)。上記の組織と比較して、血漿及びその他の組織（肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、心臓、大腿骨髄、胸腺、甲状腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、精巣、及び卵巣）の MAFB-7566a 濃度は低かった。投与 1 時間後の MAFB-7566a 濃度は、1 回目投与後と比較して、2 回目投与後に、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、脾臓、及び甲状腺において増加したが、血漿中の濃度は減少した。2 回目投与後、MAFB-7566a は、腎臓、脾臓、心臓、胸腺、十二指腸、精巣、及び卵巣では定量下限未満であり、その他の組織中の濃度は、1 回目投与後とほぼ同等又はそれ以下であった。

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者 [8.4、11.1.1 参照]

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

解説：

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき設定した。

2.1～2.4 予防接種ガイドライン¹⁰⁾ (4. (8). ⑦項) では各項目についての考え方が示されている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「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、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。

8.4 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

解説：

- 8.1 本剤の接種については「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 「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」に基づき設定した。
- 8.4 接種後に重篤なショックやアナフィラキシーがあらわれるおそれがある。また、生物学的製剤は複数の機序によりアナフィラキシーを引き起こすことが知られている。さらに、ショック又はアナフィラキシーが発現した場合、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 「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」に基づき設定した。
- 8.6 接種後に重篤な心筋炎や心膜炎があらわれるおそれがある。重篤な心筋炎、心膜炎が発現した場合、医学的介入を要し、処置をしないと急速に致死的となり得ることから設定した。
- 8.7 接種後にギラン・バレー症候群があらわれるおそれがある。ギラン・バレー症候群が疑われる症状が認められた場合、早期の医学的介入を要することから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。〔8.2 参照〕

9.1.1 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内出血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

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

〔8.4、11.1.1 参照〕

解説：

「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」に基づき設定した。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。〔9.1.3 参照〕

解説：

「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」に基づき設定した。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。 [9.1.3 参照]

解説：

「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」に基づき設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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

解説：

本剤の生殖発生毒性試験では、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する影響は認められていないが、本剤のいずれの臨床試験でも、妊婦の参加は除外しており、妊娠中の接種に関する安全性は確立されていないため設定した。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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

解説：

本剤の生殖発生毒性試験では、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する影響は認められていないが、本剤のいずれの臨床試験でも、授乳婦の参加は除外しており、授乳中の接種に関する安全性は確立されていないため設定した。

(7)小児等

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。

解説：

本剤は12歳未満を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者

接種に当たっては、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。

解説：

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック（頻度不明）、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（頻度不明）、心膜炎（頻度不明）

[8.6、15.1.1、15.1.2 参照]

解説：

11.1.1 本剤の臨床試験ではショック、アナフィラキシーの報告はないが、関連事象の発現状況や本剤に含まれる成分を踏まえると、ショック、アナフィラキシーの発現リスクは否定できない。さらに、ショック又はアナフィラキシーが発現した場合、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 本剤の臨床試験では心筋炎又は心膜炎の報告はないが、類薬では接種後に重篤な心筋炎や心膜炎が報告されている。重篤な心筋炎、心膜炎が発現した場合、医学的介入を要し、処置をしないと急速に致死的となり得ることから設定した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛 ^{注1)} (92.1%)、熱感 ^{注1)} (43.6%)、腫脹 ^{注1)} 、紅斑 ^{注1)} 、そう痒感 ^{注1)} 、硬結 ^{注1)}	遅発性反応 ^{注2)} (紅斑、腫脹、そう痒感、熱感、硬結、疼痛)	発疹、リンパ節腫脹
血液		リンパ節症	リンパ節痛、リンパ節炎
精神神経系	頭痛 ^{注1)} (37.4%)		感覚鈍麻、傾眠
消化器			嘔吐・嘔気、下痢
皮膚		発疹 ^{注1)}	そう痒症
筋・骨格系	筋肉痛 ^{注1)}		関節痛、背部痛
その他	倦怠感 ^{注1)} (55.2%)、発熱 ^{注1)} (35.0%)	腋窩痛	悪寒

注1) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応を含む発現頻度

注2) 接種後7日目以降にあらわれることがある。

解説：

国内第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（追加免疫）（146 試験）に国内第Ⅲ相試験（追加免疫）（212 試験）の成績を合算して算出した。

■副反応発現率：146 試験及び 212 試験において、ダイチロナ（1 価：起源株）60µg 又はダイチロナ（2 価：起源株／BA.4-5）60µg を接種された者の併合解析

器官別大分類 基本語	ダイチロナ(1 価:起源株) 群及びダイチロナ(2 価: 起源株/BA.4-5) 群 (N=4028)
	発現例数 (%)
副反応発現被験者	3866 (96.0)
感染症および寄生虫症	4 (0.1)
胃腸炎	1 (<0.1)
注射部位膿瘍	1 (<0.1)
扁桃炎	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	82 (2.0)
リンパ節症	50 (1.2)
リンパ節痛	25 (0.6)
リンパ節炎	10 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (0.1)
食欲減退	3 (0.1)
脂質異常症	1 (<0.1)
神経系障害	1515 (37.6)
頭痛	1507 (37.4)
感覚鈍麻	7 (0.2)
傾眠	5 (0.1)
頭部不快感	2 (<0.1)
味覚障害	2 (<0.1)
浮動性めまい	1 (<0.1)
感覚障害	1 (<0.1)
振戦	1 (<0.1)
眼障害	2 (<0.1)
眼瞼腫脹	1 (<0.1)
結膜充血	1 (<0.1)
耳および迷路障害	4 (0.1)
耳痛	1 (<0.1)
耳鳴	1 (<0.1)
頭位性回転性めまい	1 (<0.1)
耳不快感	1 (<0.1)
心臓障害	3 (0.1)
動悸	2 (<0.1)
頻脈	1 (<0.1)
血管障害	1 (<0.1)
内出血	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (0.3)
口腔咽頭痛	4 (0.1)
咳嗽	3 (0.1)
呼吸困難	2 (<0.1)
鼻出血	1 (<0.1)
鼻閉	1 (<0.1)

器官別大分類 基本語	ダイチロナ(1 価:起源株) 群及びダイチロナ(2 価: 起源株/BA.4-5) 群 (N=4028)
	発現例数 (%)
鼻漏	1 (<0.1)
口腔咽頭不快感	1 (<0.1)
胃腸障害	40 (1.0)
悪心	16 (0.4)
下痢	11 (0.3)
嘔吐	7 (0.2)
腹痛	2 (<0.1)
上腹部痛	2 (<0.1)
口内炎	2 (<0.1)
軟便	2 (<0.1)
口唇腫脹	1 (<0.1)
肝胆道系障害	1 (<0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	89 (2.2)
発疹	74 (1.8)
そう痒症	5 (0.1)
紅斑	4 (0.1)
湿疹	3 (0.1)
脱毛症	1 (<0.1)
皮膚炎	1 (<0.1)
皮下出血	1 (<0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)
皮膚のつっぱり感	1 (<0.1)
色素沈着障害	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	841 (20.9)
筋肉痛	816 (20.3)
関節痛	19 (0.5)
背部痛	6 (0.1)
筋痙縮	2 (<0.1)
筋力低下	2 (<0.1)
四肢不快感	2 (<0.1)
滑液包炎	1 (<0.1)
頸部痛	1 (<0.1)
四肢痛	1 (<0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)
腎および尿路障害	2 (<0.1)
血尿	1 (<0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	2 (<0.1)
不規則月経	1 (<0.1)
重度月経出血	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類 基本語	ダイチロナ(1価:起源株) 群及びダイチロナ(2価: 起源株/BA.4-5)群 (N=4028)	器官別大分類 基本語	ダイチロナ(1価:起源株) 群及びダイチロナ(2価: 起源株/BA.4-5)群 (N=4028)
	発現例数 (%)		発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位 の状態	3856 (95.7)	注射部位出血	2 (<0.1)
注射部位疼痛	3708 (92.1)	硬結	2 (<0.1)
倦怠感	2224 (55.2)	胸部不快感	1 (<0.1)
注射部位熱感	1755 (43.6)	熱感	1 (<0.1)
発熱	1411 (35.0)	注射部位炎症	1 (<0.1)
注射部位腫脹	833 (20.7)	不活発	1 (<0.1)
注射部位紅斑	738 (18.3)	腫脹	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	708 (17.6)	末梢腫脹	1 (<0.1)
注射部位硬結	610 (15.1)	注射部位変色	1 (<0.1)
腋窩痛	47 (1.2)	ワクチン接種部位紅斑	1 (<0.1)
悪寒	8 (0.2)	ワクチン接種部位硬結	1 (<0.1)
注射部位発疹	5 (0.1)	ワクチン接種部位関節痛	1 (<0.1)
ワクチン接種部位リンパ節 腫脹	5 (0.1)	臨床検査	8 (0.2)
胸痛	4 (0.1)	肝機能検査値上昇	3 (0.1)
注射部位内出血	4 (0.1)	血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	2 (<0.1)
注射部位リンパ節腫脹	3 (0.1)	体温上昇	1 (<0.1)
異常感	2 (<0.1)	好酸球数増加	1 (<0.1)
		白血球数増加	1 (<0.1)

「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA Ver. 26.0)」に基づき、器官別大分類に分類し、さらに基本語を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 冷蔵庫から取り出し常温になってから使用すること。冷蔵庫から取り出してから 12 時間以内に使用すること。なお、1 回に限り再度冷蔵庫に戻し最大で 24 時間保存することができるが、使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用すること。使用するまで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。
- 14.1.2 本剤 1 バイアルには 2 回接種分（1 回 0.6mL）が含まれる。
- 14.1.3 使用前に、白色の均一な液になるまでゆっくり転倒混和すること。振り混ぜないこと。転倒混和後に、変色、異物その他の異常がないことを目視により確認すること。異常を認めたものは使用しないこと。
- 14.1.4 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すること。また、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、雑菌が混入しないよう注意すること。
- 14.1.5 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
- 14.1.6 保存剤を含まないため、一度針を刺したバイアルは 2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。使用時には冷蔵庫から取り出し常温になってから直ちに使用すること。

14.2 薬剤接種時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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 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。
- 14.2.4 組織・神経等への影響を避けるため次の点に注意すること。
- ・ 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。
 - ・ 神経走行部位を避けること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

解説：

本剤の安定性試験成績やワクチンの一般的な取り扱い・接種時の注意点等を参考に設定した。

（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。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¹¹⁾。[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¹²⁾。[8.6、11.1.2 参照]

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

解説：

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

カニクイザルの4週間間歇筋肉内投与毒性試験(1回/2週、計3回、10、30、及び100 μ g/body : mRNA換算量、以下同様)及び4週間回復性試験では、最高用量の100 μ g/bodyまで血圧、心電図、及び心拍数などの心血管系、機能観察総合評価法による中枢神経系、並びに呼吸数と血液ガス測定による呼吸系の検査に影響は認められなかった。したがって、DS-5670aは心血管系、中枢神経系、及び呼吸系に対して臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと考えられた。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

DS-5670aのラット4週間間歇筋肉内投与毒性試験(1回/2週、計3回投与、5、15、及び50 μ g/body)及び4週間回復性試験では、50 μ g/body群で投与部位の一過性の硬結及び体温上昇が認められた。血液学的検査では、5 μ g/body以上の群で白血球、好中球、好酸球、及びフィブリノゲンの増加あるいは増加傾向、15 μ g/body以上の群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、50 μ g/body群で血小板の減少がみられた。血液化学的検査では、5 μ g/body以上の群でアルブミン濃度及びアルブミン/グロブリン比の減少、並びにグロブリン濃度の増加が認められた。サイトカイン測定では、5 μ g/body以上の群でC-X-C motif chemokine ligand 10の増加がみられた。剖検では、すべてのDS-5670a群において肉眼的に投与部位の白色巣が認められた。病理組織学的検査では、投与部位において5 μ g/body以上の群で筋線維の変性・壊死並びに間質の炎症性細胞浸潤及び水腫、15 μ g/body以上の群で間質の出血、50 μ g/body群で間質の鈣質沈着が観察された。以上のすべての変化は、休薬期間終了時に回復あるいは回復傾向を示した。本試験で認められた変化は、いずれもDS-5670aによる投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられ、DS-5670a起因の全身毒性は50 μ g/bodyまで認められなかったことから、無毒性量は50 μ g/bodyと判断した。

DS-5670aのカニクイザル4週間間歇筋肉内投与毒性試験(1回/2週、計3回、10、30、及び100 μ g/body)及び4週間回復性試験では、血液学的検査及び血液化学的検査において、10 μ g/body以上の群でフィブリノゲン及びC反応性タンパクの増加、100 μ g/body群で好中球の増加が認められた。血清補体成分測定では、30 μ g/body以上の群でCH50の減少、100 μ g/body群で雌雄各1例にC3の増加傾向、雌1例にC3及びC4の減少傾向が認められた。血漿中サイトカイン測定では、30 μ g/body以上の群でインターロイキン-6の上昇が認められた。剖検では、30 μ g/body群の雄1例に腸骨リンパ節の腫大、100 μ g/body群で投与部位の白色巣がみられた。病理組織学的検査では、10 μ g/body以上の群で投与部位に間質の炎症性細胞浸潤及び水腫、100 μ g/body群で筋線維の変性・壊死が認められたほか、30 μ g/body群で肉眼的に腫大のみられた腸骨リンパ節におけるリンパ濾胞の過形成が認められたが、その他の全身臓器に病変は認められなかった。以上の変化は、いずれも休薬期間終了時に回復あるいは回復傾向を示した。本試験で認められたすべての変化は、DS-5670aによる投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられ、DS-5670a起因の全身毒性は100 μ g/body群までみられなかったことから、無毒性量は100 μ g/bodyと判断した。

(3)遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、及びラット骨髄を用いた小核試験の結果はいずれも陰性であり、DS-5670a は遺伝毒性を示さないと判断した。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

ラット胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、DS-5670a の 15 及び 50µg/body 群の母動物で投与部位に一過性の硬結が認められた。また、胎児及び F1 出生児ではいずれの DS-5670a 群においても DS-5670a 起因の変化はみられなかった。母動物で認められた変化は、DS-5670a による投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられたことから、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 50µg/body と判断した。

(6)局所刺激性試験

DS-5670a のウサギ 4 週間間歇筋肉内投与刺激性試験（1 回／2 週、計 3 回、100µg/body）及び 2 週間回復性試験では、最終投与翌日の剖検で、投与部位の出血及び白色化が認められ、病理組織学的検査では、投与部位に出血、水腫、細胞浸潤、変性、壊死、多核巨細胞を伴う鉍質沈着、及び肉芽腫性炎が認められた。最終投与 2 週後の剖検では投与部位の褐色化が認められ、病理組織学的検査では、細胞浸潤、線維化、再生、及び多核巨細胞を伴う鉍質沈着が観察された。最終投与翌日と比較して細胞浸潤の程度が軽減し、線維化及び再生は組織修復過程の一環と考えられることから、投与部位の一連の変化には回復性があると考えられた。以上、投与部位において DS-5670a 投与に起因する変化が認められたが、これらは DS-5670a 投与による免疫反応と考えられ、回復性があること、並びに一般状態及び体重に異常が認められなかったことから、忍容性のある変化と判断した。

(7)その他の特殊毒性

LNP の構成成分である 4 種類の脂質（コレステロール、DSPC、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG）は新添加剤に該当するが、これらを製剤として含む DS-5670a を用いて実施した毒性試験で毒性学的懸念が示されず、ヒトの投与量に対する安全域が確認された。また、臨床使用実績のない T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験及び TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験の結果はいずれも陰性であり、両脂質は *in vitro* で遺伝毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

7 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は激しく振とうしないこと。
20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
20.3 外箱開封後は遮光して保存すること。

解説：

20.3 「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り くすりのしおり：無し

その他の被接種者向け資材：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照
(第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効品：コミナティ筋注、スパイクバックス筋注

7. 国際誕生年月日

2023年8月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダイチロナ筋注 (1価：起源株)	2023年8月2日	30500AMX00171	薬価基準未収載	—
ダイチロナ筋注 (1価：オミクロン株 XBB.1.5)	2023年11月28日	30500AMX00171	薬価基準未収載	2023年12月1日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

ダイチロナ筋注（1価：起源株）

8年（2023年8月2日～2031年8月1日）

ダイチロナ筋注（1価：オミクロン株 XBB.1.5）

初回承認時再審査期間の残余期間（2023年11月28日～2031年8月1日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ダイチロナ筋注 （1価：オミクロン 株 XBB.1.5）	1821291010101	—	—	—

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Shang J, et al. : Proc Natl Acad Sci USA 2020;117(21):11727-11734 (PMID : 32376634)
- 2) Wrapp D, et al. : Science. 2020;367(6483):1260-1263 (PMID : 32075877)
- 3) Amanat F, et al. : Nat Med. 2020;26(7):1033-1036 (PMID : 32398876)
- 4) Grifoni A, et al. : Cell. 2020;181(7):1489-1501.e15. (PMID : 32473127)
- 5) 社内資料：既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種完了者を対象とした第 I / II / III 相試験 (DS5670-146 試験) (2023 年 8 月 2 日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料：DS5670-146 試験全体の安全性評価結果
- 7) 社内資料：既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫及び追加免疫完了者を対象とした第 III 相試験 (DS5670-212 試験)
- 8) 社内資料：DS5670-212 試験 Main Study の安全性評価結果
- 9) 社内資料：マウス免疫原性試験
- 10) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修：予防接種ガイドライン 2023 年度版，公益財団法人予防接種リサーチセンター
- 11) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 12) 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

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「ダイチロナ適正使用ガイド」
- ・被接種者向け資料：「ダイチロナ筋注の接種を受ける方へ」
- ・その他の被接種者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132