

ダイチロナ筋注に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

**ダイチロナ筋注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	ダイチロナ筋注	有効成分	① ウフレンメラン ② MAFB-7256a ^{注)}
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87631
提出年月日		令和 6 年 2 月 16 日	

注) SARS-CoV-2 (オミクロン株 : XBB.1.5) のスパイクタンパク質の受容体結合部位類縁体をコードする mRNA

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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和5年8月2日	薬効分類	87631
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00171000
国際誕生日	令和5年8月2日		
販売名	ダイチロナ筋注		
有効成分	① ウフレンメラン ② MAFB-7256a ^{注)}		
含量及び剤形	① 1バイアル中にウフレンメラン 150 µg を含有する注射剤 ② 1バイアル中に MAFB-7256a ^{注)} 150 µg を含有する注射剤		
用法及び用量	追加免疫として、1回 0.6 mL を筋肉内に接種する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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の本剤に係る臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。 4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。 		
備考	令和5年11月28日に、1価（オミクロン株 XBB.1.5）に係る記載を追加する承認事項一部変更承認を取得		

注) SARS-CoV-2（オミクロン株：XBB.1.5）のスパイクタンパク質の受容体結合部位類縁体をコードする mRNA

変更の履歴
前回提出日： 令和5年12月22日
変更内容の概要： • 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査の項を修正した。
変更理由： • 一般使用成績調査の目的、調査期間及び登録期間等を修正したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）では、ショック、アナフィラキシー関連事象（MedDRA 標準検索式 アナフィラキシー）の発現割合は本剤接種群で 3.5%（108/3129 例）であり、いずれも非重篤であった。主に報告されたショック、アナフィラキシー関連事象とその発現割合は、発疹が 2.1%（65/3129 例）、そう痒症が 0.3%（9/3129 例）、咳嗽、湿疹が各 0.2%（6/3129 例）、蕁麻疹、紅斑が各 0.2%（5/3129 例）であった。</p> <p>国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）では、ショック、アナフィラキシー関連事象（MedDRA 標準検索式 アナフィラキシー）の発現割合は本剤接種群で 2.3%（19/824 例）であり、いずれも非重篤であった。主に報告されたショック、アナフィラキシー関連事象とその発現割合は、発疹が 1.3%（11/824 例）、蕁麻疹が 0.4%（3/824 例）であった。</p> <p>本剤接種後のショック、アナフィラキシーの発現は認められていないが、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。また、ショック、アナフィラキシーが発現すると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、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none">1. 通常の医薬品安全性監視活動2. 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤によるショック、アナフィラキシーの発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 電子添文の「2. 接種不適当者」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 接種要注意者」及び「11.1 重大な副反応」の項で注意喚起2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成、配布2. 被接種者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び被接種者に対して、本剤接種によるショック、アナフィラキシー発現のリスクについて確実に情報提供を行い、適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク	
心筋炎、心膜炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）及び国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）では、心筋炎、心膜炎関連事象（MedDRA 高位用語 非感染性心筋炎及び非感染性心膜炎）の報告はなかった。 他のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンでは、製造販売後に発現が認められており、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副反応」の項で注意喚起されていること、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うることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常 of 医薬品安全性監視活動 2. 追加 of 医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 使用実態下での本剤による心筋炎、心膜炎の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副反応」、「15. その他の注意」の項で注意喚起 2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 <p>追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 被接種者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】 本剤を使用する医療従事者及び被接種者に対して、本剤接種による心筋炎、心膜炎発現のリスクについて確実に情報提供を行い、適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全確保を図るため。</p>
ギラン・バレー症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）及び国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）では、ギラン・バレー症候群（MedDRA 標準検索式 ギラン・バレー症候群）の報告はなかった。 他のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンでは、因果関係は不明であるものの、製造販売後に報告を認めており、電子添文の「重要な基本的注意」の項で注意喚起されていること、ギラン・バレー症候群が発現した場合、急速に悪化し、早期の発見、適時の医学的介入が必要とされることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤によるギラン・バレー症候群の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項で注意喚起 2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 被接種者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療従事者及び被接種者に対して、本剤接種によるギラン・バレー症候群発現のリスクについて確実に情報提供を行い、適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全確保を図るため。</p>
<p>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）</p>	
	<p>重要な潜在的风险とした理由：</p> <p>国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）及び国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）では、ワクチン接種に伴う疾患増強（以下、VAED）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（以下、VAERD）を示唆する報告はなかった。</p> <p>SARS-CoV 及び MERS-CoV ワクチンの非臨床試験では、VAED の発現が示唆されており^{1) 2) 3)}、類薬では重要な潜在的风险に設定されている。</p> <p>本剤の接種を受けた者が SARS-CoV-2 感染症に罹患した場合、VAED 及び VAERD により重症化する可能性があると考えられることから、重要な潜在的风险とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. Science. 2020;368(6494):945-6. 2) Honda-Okubo Y, et al. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. J Virol. 2015;89(6):2995-3007. 3) Agrawal AS, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(9):2351-6.

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常の医薬品安全性監視活動 2. 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤による VAED 及び VAERD の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動：なし</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>現時点では、本剤接種による VAED の発現リスクは明確ではないため、電子文書での注意喚起は行わないが、製造販売後の VAED の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。また、医療従事者に対して、本リスクに関する情報提供を行い、本剤の適正な使用がなされるよう理解を促すとともに被接種者の安全性確保を図るため。</p>

重要な不足情報

妊婦または授乳婦に接種した際の安全性

重要な不足情報とした理由：

妊婦は、SARS-CoV-2 感染症の重症化リスクや早産のリスクが高いことを示唆する複数の研究結果がある¹⁾。

国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）及び国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）では、妊婦または授乳婦は除外されているが、国内では、産婦人科関連学会から、妊婦へのコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種は時期を問わず推奨する旨の声明²⁾が出されており、製造販売後に本剤を接種されることが想定されるため、重要な不足情報に設定した。

1) MMWR 2020:69;1635-40、MMWR 2020:69;1641-47

2) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会 令和 3 年 8 月 14 日 新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて（第 2 報）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

1. 通常の医薬品安全性監視活動
2. 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性に関する国内外の知見（自発報告等を含む）を幅広く収集評価し、妊娠後の転帰や副反応発現状況を確認するとともに、一般使用成績調査において、使用実態下での情報収集を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 電子添文の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項で注意喚起
2. ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供

【選択理由】

医療従事者及び被接種者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

なし

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー 心筋炎、心膜炎 ギラン・バレー症候群 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） 妊婦または授乳婦に接種した際の安全性</p> <p>【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、その安全性と COVID-19 の発症状況を確認する。</p> <p>【実施計画案】 調査対象：過去に初回免疫又は追加免疫として既承認の他の SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴があり、前回の接種から少なくとも 3 ヶ月経過した後に本剤を初めて接種する 12 歳以上の者 調査期間：2024 年 9 月 20 日から 2025 年 7 月 7 日まで 登録期間：2024 年 9 月 20 日から 2025 年 4 月 7 日まで 目標症例数：安全性解析対象症例数として 3000 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤初回接種日より 90 日間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数： 国内における本剤の使用経験は限られていることから、使用実態下における安全性を確認する目的で、本剤で設定された安全性検討事項のうち国内臨床試験において認められなかった事象について、発現割合 0.1%の副反応を 95%の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な症例数として 3000 例と設定した。 なお、3000 例収集することにより、国内臨床試験において認められた「ショック、アナフィラキシー」の関連事象（国内第 I/II/III 相評価者盲検試験（1 価：起源株）：3.5%、108/3129 例、国内第 III 相評価者盲検試験（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）：2.3%、19/824 例）の使用実態下における発現割合及び発現要因を分析することが可能となる。 ・ 観察期間 SARS-CoV-2 ワクチンの接種間隔が 3 ヶ月以上であることを踏まえ、観察期間を本剤の初回接種日より 90 日間と設定した。

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 当該調査終了時及び安全性定期報告作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 得られた結果を踏まえ、企業が必要と判断した際にはリスク最小化活動の変更や、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、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）</p> <p>【目的】 本剤の副反応発現傾向や初期症状など、本剤の適正な使用に関する情報を医療従事者に提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成及び提供する。 ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時及び調査・試験結果が得られた各時点において安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群</p> <p>【目的】 副反応の発現及び発現後の重篤化を防ぐため、本剤の安全性に関する情報を被接種者に提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入施設に提供し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。

	<p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告書提出時及び調査・試験結果が得られた各時点において安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>副反応発現状況の定期的な公表</p>	
	<p>【目的】</p> <p>本剤の副反応の集計一覧を一定期間毎に作成し、医療従事者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。 ・ 実施期間：市販直後調査期間 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>市販直後調査終了時に、本剤の副反応の発現状況を確認する。得られた結果を踏まえ、企業が必要と判断した際にはリスク最小化活動の変更や、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
一般使用成績調査	該当せず/ 3000例	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時（調査終了時）	実施予定	最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
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	安全性定期報告書提出時	実施中
副反応発現状況の定期的な公表	安全性定期報告書提出時	実施予定