

ダイチロナ筋注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景	2
2. 起原	2
3. 開発の経緯	2
3.1 経緯	2
3.2 試験成績の概略	3
3.2.1 品質に関する概略	3
3.2.2 薬理試験	4
3.2.3 薬物動態試験	4
3.2.4 毒性試験	5
3.2.5 臨床試験	5
3.2.5.1 DS5670-146 試験	5
3.2.5.2 その他の臨床試験	7
4. 申請する効能又は効果、並びに用法及び用量	8
5. 特徴及び有用性	8
6. 参考文献	8

1. 背景

DS-5670a 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RNA（messenger RNA: mRNA）ワクチンであり、新型コロナウイルス感染症予防ワクチンとして第一三共株式会社が創製した。

今般、既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種完了者を対象として、DS-5670a を追加接種した際の安全性及び免疫原性を確認した第 I/II/III 相試験である DS5670-146 試験（以下、146 試験）で臨床の有用性が認められたため、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能又は効果として、製造販売承認申請を行うこととした。疾患の背景の詳細を 2.5.1 に示した。

2. 起原

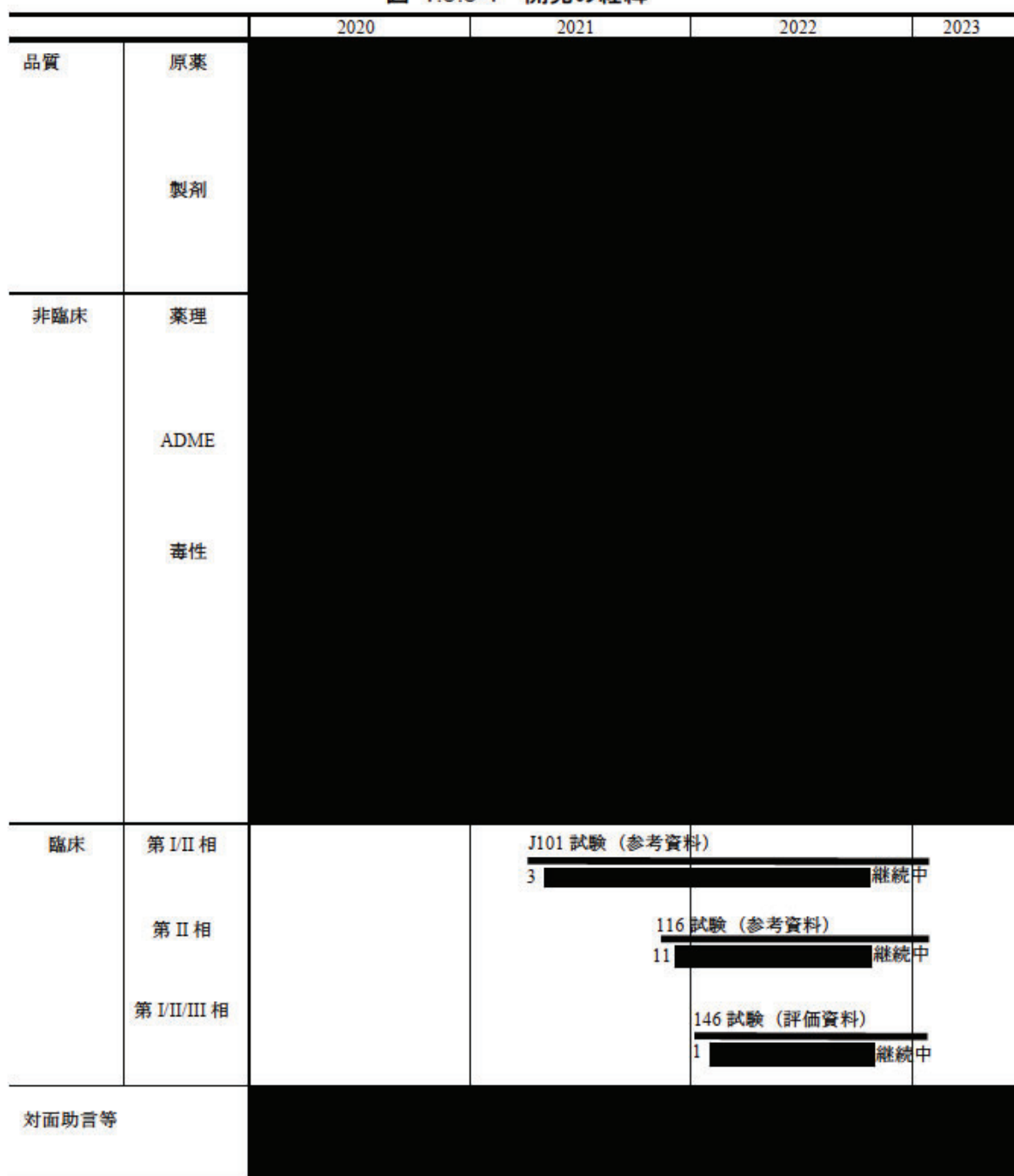
DS-5670a は、脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）に一本鎖 RNA である MAFB-7566a を封入した製剤（mRNA encapsulated in lipid nanoparticle: LNP-mRNA）である。MAFB-7566a は SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする配列を含む。DS-5670a は、ヒト生体内で抗原タンパク質を発現させることで、ウイルスのタンパク質に対する適切な免疫応答を誘導する。マウスを用いた非臨床試験においては、DS-5670a を筋肉内投与した後、血中抗 RBD 免疫グロブリン G（immunoglobulin G: IgG）、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性、及びヘルパーT細胞1型（T helper cell type 1: Th1）に偏向した RBD 特異的な免疫応答が認められ、DS-5670a は臨床においても感染防御に資する免疫応答を誘導できることが示唆されている。これらのことから、DS-5670a は SARS-CoV-2 感染症の予防を適応とした mRNA ワクチンとして有用であることが期待される。

3. 開発の経緯

3.1 経緯

本薬の開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯



数値は月を示す

J101 試験: DS5670-A-J101 試験、116 試験: DS5670-116 試験、146 試験: DS5670-146 試験

3.2 試験成績の概略

3.2.1 品質に関する概略

DS-5670a は、0.6 mL (1 回接種相当量) 中に 60 µg 相当の MAFB-7566a を封入した LNP-mRNA がガラスバイアルに充填された無菌の白濁した水性注射剤であり、筋肉内へ接種される。1 バイアルから 2 回接種するための容量を考慮して LNP-mRNA が充填されている。

原薬及び製剤の開発では、従来の経験に基づく一般的なアプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）、及び「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成 26 年 7 月 10 日付 薬食審査発 0710 第 9 号）を参考にした。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）、及び「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 571 号）に基づいて設定した。

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に基づき実施した。また、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付 医薬審第 6 号）も考慮し、安定性試験を実施中である。継続中の長期保存試験結果より、今後、原薬の有効期間及び貯蔵方法 2°C～8°C における製剤の有効期間を適宜延長する予定である。

3.2.2 薬理試験

BALB/c マウスとカニクイザルで、DS-5670a を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与後、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性が認められた。マウスでは、血中抗 RBD IgG 価の上昇が DS-5670a の用量依存的に認められ、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。また、マウスでは、DS-5670a 投与により Th1 に偏向した免疫応答が認められた。

カニクイザルでは、DS-5670a の 2 回目投与 3 週後に、SARS-CoV-2 武漢株を感染させたところ、感染初期から SARS-CoV-2 感染に対する感染防御効果が示唆された。また、病理組織学的検査の結果、DS-5670a 投与による 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。

カニクイザルを用いた間歇筋肉内投与毒性試験の中で実施した安全性薬理学的評価の結果、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。

3.2.3 薬物動態試験

DS-5670a をラットに単回筋肉内投与後、MAFB-7566a 濃度は投与部位の筋肉、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、及び脾臓で比較的高く、投与部位の筋肉を除き、これらの組織では長期間持続した。血漿及びその他の組織での MAFB-7566a の曝露量は、上記の組織での曝露量よりも低かった。2 回目投与後、投与 1 時間後の腋窩リンパ節中の MAFB-7566a 濃度は、1 回目投与後と比較して約 92 倍増加したが、血漿中濃度は減少した。

3.2.4 毒性試験

DS-5670a の毒性をラット及びカニクイザルの間歇筋肉内投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラットの生殖発生毒性試験、並びにウサギの局所刺激性試験で評価した。

ラット 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、5 µg/body 以上の群で投与部位局所の免疫反応に関連すると考えられる所見がみられたが、被験物質に起因する全身毒性は 50 µg/body 群までみられなかったことから、無毒性量（no-observed-adverse-effect-level: NOEL）は 50 µg/body と判断した。カニクイザル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、10 µg/body 以上の群で投与部位局所の免疫反応に関連する所見がみられたが、被験物質に起因する全身毒性は 100 µg/body 群までみられなかったことから、NOEL は 100 µg/body と判断した。遺伝毒性試験では、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がすべて陰性であったことから、DS-5670a は遺伝毒性を示さないと判断した。ラット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がみられなかったことから、NOEL は 50 µg/body であると判断した。ウサギ 4 週間局所刺激性試験及び 2 週間回復性試験では、投与部位局所の免疫反応に関連すると考えられる所見のほとんどが最終投与 2 週間後には消失、あるいは修復過程にあったことから、忍容性のある変化と判断した。

3.2.5 臨床試験

本薬の臨床開発では、2022 年 1 月に既承認 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 相臨床試験である 146 試験を国内で開始し、現在も実施中である。146 試験の成績から、DS-5670a は既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種完了者への追加接種により追加免疫効果が期待できると考えた。その他、2021 年 3 月に SARS-CoV-2 ワクチン未接種の健康成人及び健康高齢者を対象とした第 I/II 相臨床試験である DS5670-A-J101 試験（以下、J101 試験）を国内で開始し、現在も実施中である。2021 年 11 月に SARS-CoV-2 ワクチン未接種の健康成人を対象とした第 II 相試験である DS5670-116 試験（以下、116 試験）を国内で開始し、現在も実施中である。いずれの試験も治験薬最終投与 28 日後までの評価が完了しており、その成績に基づいて本製造販売承認申請を行うこととした。

本申請では、上述の 146 試験を評価資料、J101 試験及び 116 試験を参考資料とした。各試験の概略を 3.2.5.1、3.2.5.2.1、及び 3.2.5.2.2 に示す。

3.2.5.1 DS5670-146 試験

146 試験は、日本人の既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種完了者（成人及び高齢者）を対象として、DS-5670a を追加接種する第 I/II/III 相試験であり、2 つのパートで構成された。Part 1 では、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、用量確認試験として、有効性（免疫原性）及び安全性を評価して各既承認 SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の初回接種完了者に対する DS-5670a 追加接種の推奨用量を決定

した。Part 1 は用量漸増パートと並行比較パートで構成された。用量漸増パートでは、DS-5670a 10 µg、30 µg、60 µg、又はプラセボのいずれかを投与し、安全性の確認の後、並行比較パートに移行した。並行比較パートでは、DS-5670a 10 µg、30 µg、60 µg、又は対照薬（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）のいずれかを投与した。Part 1 の被験者の有効性及び安全性を総合的に評価し、DS-5670a 追加接種時の推奨用量を決定した。Part 2 では多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、非劣性検証試験として、各既承認 SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種完了者に対する DS-5670a 追加接種時の免疫原性が対照薬の追加接種時と比較して非劣性であることを検証した。

Part 1 では、データカットオフ日（20██年██月██日）時点で、485 名の被験者が登録された。その内訳は、用量漸増パート 48 名（成人 24 名、高齢者 24 名）、並行比較パート 437 名（成人 240 名、高齢者 197 名）であった。すべての被験者が治験薬を 1 回筋肉内投与され、観察期間を終了した。

並行比較パートでは、成人及び高齢者ともに、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）は、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注のいずれの初回接種完了被験者でも、すべての投与群で Day 29（治験薬投与 28 日後）に上昇した。GMT 及び幾何平均上昇倍率（geometric mean fold rise: GMFR）は、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注のいずれの初回接種完了被験者でも、DS-5670a 30 µg 群及び 60 µg 群でコミナティ筋注群又はスパイクバックス筋注群と同程度か上回り、DS-5670a 60 µg 群で概ね最も値が高かった。Day 29 での血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の抗体陽転率は、各投与群で同程度であった。

特定有害事象（注射部位及び全身性）の発現割合は、並行比較パートでは、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注のいずれの初回接種完了被験者でも、成人及び高齢者ともに、DS-5670a の用量の増加とともに高くなる傾向であり、DS-5670a 60 µg 群でコミナティ筋注群又はスパイクバックス筋注群と比較して明らかな違いはなかった。注射部位の特定有害事象のうち、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のうち、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。以上の Part 1 での有効性及び安全性の結果から、Part 2 での DS-5670a の推奨用量は 60 µg と決定した。

Part 2 では、データカットオフ日（20██年██月██日）時点で、4518 名の被験者が登録された。4511 名（コミナティ筋注初回接種完了者 2307 名 [DS-5670a 60 µg 群 1538 名、コミナティ筋注群 769 名]、スパイクバックス筋注初回接種完了者 2204 名 [DS-5670a 60 µg 群 1470 名、スパイクバックス筋注群 734 名]）が治験薬を投与され、そのうちコミナティ筋注接種完了者のコミナティ筋注群の 3 名が治験を中止した。登録された被験者のうち、421 名（コミナティ筋注初回接種完了者 209 名 [DS-5670a 60 µg 群 140 名、コミナティ筋注群 69 名]、スパイクバックス筋注初回接種完了者 212 名 [DS-5670a 60 µg 群 142 名、スパイクバックス筋注群 70 名]）が免疫原性を評価した主な集団である Immunogenicity Evaluable PPS

に含まれた。

Day 29（治験薬投与 28 日後）での血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の ANCOVA モデルに基づき算出した DS-5670a 群の対照群に対する GMFR 比（95%信頼区間、97.5%信頼区間）は、コミナティ筋注初回接種完了者では 1.464（1.152～1.861、1.112～1.927）、スパイクバックス筋注初回接種完了者では 1.772（1.383～2.270、1.335～2.353）であり、いずれの既承認ワクチン初回接種完了者でも両側 97.5%信頼区間の下限が非劣性マージン 0.67 を上回ったことから、DS-5670a 60 µg の既承認ワクチンに対する非劣性が検証された。比較の多重性の調整方法には、Bonferroni 補正を用いた。Day 29 での血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の抗体陽転率は、各投与群で同程度であった。

特定有害事象（注射部位及び全身性）の発現割合は、コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注のいずれの初回接種完了被験者でも、DS-5670a 60 µg とコミナティ筋注群又はスパイクバックス筋注群と比較して明らかな違いはなかった。注射部位の特定有害事象のうち、DS-5670a 群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のうち、DS-5670a 群で最も発現割合が高かったのは、倦怠感であった。重篤な有害事象は DS-5670a 群で 2 名に 3 件認められたが、治験薬との因果関係はすべて関連なしと判定された。死亡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。

3.2.5.2 その他の臨床試験

3.2.5.2.1 DS5670-A-J101 試験

J101 試験は、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及び健康高齢者を対象とした第 I/II 相、単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増、first in human 試験である。データカットオフ時点で健康成人 80 名、健康高齢者 62 名が組み入れられ、110 名の被験者が DS-5670a を、MAFB-7566a（DS-5670 mRNA）として 10、30、60、又は 100 µg の用量で 4 週間隔にて 2 回投与された。

DS-5670a の投与により、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性が増加した。血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の 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。

DS-5670a 全投与群で認められた注射部位の特定有害事象のうち、最も発現割合が高かったのは、注射部位疼痛であった。DS-5670a 全投与群で認められた全身性の特定有害事象のうち、最も発現割合が高かったのは、筋肉痛であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は DS-5670a 投与群 2 名に 3 件認められ、そのうち 1 名は試験中止に至った。これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は関連なしと判定された。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。

3.2.5.2.2 DS5670-116 試験

116 試験は、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

康成人を対象とした第Ⅱ相試験であり、非盲検、非対照の用量漸増パート（パート1）、及び無作為化、二重盲検、非対照の2群並行群間比較パート（パート2）の2つのパートで構成された。データカットオフ日時点で80名の被験者が登録され、そのうち79名がDS-5670a 30又は60 µgを4週間隔にて2回投与された。パート2の1名の被験者では1回目の治験薬を投与後に同意撤回のため治験が中止となり、2回目の治験薬が投与されなかった。

血中抗SARS-CoV-2中和活性のGMTは、いずれの投与群でもDay 43（2回目投与14日後）に最も高かった。Day 43での血中抗SARS-CoV-2中和活性のGMT及びGMFRはDS-5670a 60 µg群で30 µg群と比較して高かった。Day 43及び57での血中抗SARS-CoV-2中和活性の抗体陽転率は、DS-5670a 30 µg群と60 µg群で同程度であった。

DS-5670a全投与群で認められた注射部位の特定有害事象のうち、最も発現割合が高かったのは、注射部位疼痛であった。DS-5670a全投与群で認められた全身性の特定有害事象のうち、最も発現割合が高かったのは、筋肉痛であった。死亡、重篤な有害事象、及び治験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。

4. 申請する効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果：

SARS-CoV-2による感染症の予防

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。

5. 特徴及び有用性

DS-5670aはLNPにSARS-CoV-2のSタンパク質のRBDをコードする配列を含む一本鎖RNAを封入したLNP-mRNAワクチン製剤であり、ヒト生体内で抗原タンパク質を発現させることで、ウイルスのタンパク質に対する適切な免疫応答を誘導する。日本人健康成人及び高齢者で既承認SARS-CoV-2ワクチンの初回接種完了者を対象にDS-5670a 60 µgを追加接種したとき、血中抗SARS-CoV-2中和活性で既承認ワクチンに対する非劣性が検証され、SARS-CoV-2感染症の発症予防効果が期待された。また、既承認SARS-CoV-2ワクチンを追加接種したときと比較して安全性に明らかな違いはなく、リスクは適切に注意喚起することにより許容可能と考えられた。以上より、既承認SARS-CoV-2ワクチン初回接種完了者の成人及び高齢者へのDS-5670a 60 µgの追加接種は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられることから、臨床的に有用であるとする。

6. 参考文献

なし。

目次

1. 外国における使用状況の概要.....	2
-----------------------	---

1. 外国における使用状況の概要

本剤は、海外では承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の「コミナティ筋注（1 価：起源株）」、「スパイクバックス®筋注（1 価：起源株）」、「バキスゼブリア™筋注」、「ヌバキソビッド®筋注」、「ジェコビデン®筋注」の効能・効果などを、本剤と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	コロナウイルス修飾核酸塩基 RNA ワクチン (SARS-CoV-2) (案) (有効成分名：ウフレンメラン)	コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) (有効成分名：トジナメラン)	コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) (有効成分名：エラソメラン)	コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)	組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン	コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えアデノウイルスベクター)
販売名	ダイチロナ筋注	コミナティ筋注 (1 価：起源株)	スパイクボックス [®] 筋注 (1 価：起源株)	バキスゼブリア TM 筋注	ヌバキソビッド [®] 筋注	ジェコビデン [®] 筋注
会社名	第一三共株式会社	ファイザー株式会社	モデルナ・ジャパン株式会社	アストラゼネカ株式会社	武田薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防	SARS-CoV-2 による感染症の予防
添付文書 改訂年月	—	2022 年 10 月	2022 年 12 月	2022 年 8 月	2022 年 10 月	2022 年 6 月



**2022年10月改訂（第19版）

*2022年9月改訂

貯 法：-90～-60℃

有効期間：15ヵ月

注意－特例承認医薬品

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

コミナティ筋注
(1価・起源株)

COMIRNATY intramuscular injection (Monovalent: Original)

承認番号	30300AMX00231
販売開始	2021年2月

日本標準商品分類番号
876313

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

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

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

3. 製法の概要及び組成・性状

*3.1 製法の概要

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

3.2 組成

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

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

本剤を1日局生理食塩液1.8mLにて希釈する。

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

追加免疫の場合、1回0.3mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 接種間隔

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

7.1.3 接種回数

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

**7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

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

7.2.2 接種時期

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べる。[9.1参照]

8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分にを行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]

8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.6 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

8.7 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

8.8 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

9.1.1 抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者

本剤接種後に出血又は挫傷があらわれることがある。

9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、8.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.6、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

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

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 保存方法

(1) 冷凍保存

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

(2) 冷蔵保存

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

14.1.2 解凍方法

(1) 室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を2時間以内に行うこと。

(2) 解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

(3) 解凍後は再冷凍しないこと。

14.1.3 希釈方法

(1) 希釈前に室温に戻しておくこと。

(2) 本剤は保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意すること。

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

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

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

(6) 希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後6時間以内に使用すること。希釈後6時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。

(7) 希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.3mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

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

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）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¹⁾。[8.6、11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁾。[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、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）第Ⅱ／Ⅲ相パート
SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19～23日間隔で2回接種したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。さらに、本試験で本剤30μgを2回接種済みの18～55歳の参加者に本剤30μgを1回接種したときの免疫原性及び安全性も検討した。

(1) 16歳以上の参加者

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

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

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

a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ57日と55日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5%（35248例）と96.3%（38665例）、24～42日間の参加者は3.5%（1275例）と3.7%（1472例）であった⁴⁾

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

表2 主な副反応の発現状況

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

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象

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

(2) 12～15歳の参加者

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

表3 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

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

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

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

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

12～15歳群		16～25歳群		GMR [両側95%信用区間] ^{b)}
測定例数	GMT [両側95%信用区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	GMT [両側95%信用区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	
190	1239.5 [1095.5, 1402.5]	170	705.1 [621.4, 800.2]	1.76 [1.47, 2.10]

GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均抗体価

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

b) 非劣性マージン：GMR（12～15歳／16～25歳）の両側95%信用区間下限>0.67

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

表5 主な副反応の発現状況

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

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象

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

(3) フォローアップ解析（12歳以上の参加者、2021年3月13日データカットオフ）
42094例（本剤接種群：20998例、プラセボ接種群：21096例）及び44486例（本剤接種群：22166例、プラセボ接種群：22320例）を対象にそれぞれVE1及びVE2のフォローアップ解析を行った。解析結果は表6のとおりであった⁴⁾。

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

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

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

(4) 追加免疫（本剤3回目接種）

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

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

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

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

GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均抗体価

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

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

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

表8 主な副反応の発現状況（本剤3回目接種後）

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

a) 電子日誌により評価した例数（リンパ節症を除く）

b) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象

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

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

17.1.2 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（G4591005試験）

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

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

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

		測定例数	GMT [両側95%信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	GMFR [両側95%信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月／1回目接種前)
本剤接種群	全年齢	116	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
	20～64歳	94	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
	65～85歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
プラセボ接種群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4]	1.1 [1.0, 1.1]

GMFR：幾何平均上昇倍率、GMT：幾何平均抗体価

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

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

表10 主な副反応の発現状況

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

a) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャーRNA（mRNA）は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられている。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

195バイアル（紫キャップ）

23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年2月14日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.3、2.5.5.5、2.5.5.7、2.7.6.3）
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）補助資料
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）（2021年11月11日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.2、2.5.5.2、2.7.6.1）
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（C4591005試験）補助資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

新型コロナワクチン専用ダイヤル 0120-146-744

FAX 03-3379-3053

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 技術提携

BIONTECH

**2022年12月改訂（第17版）
*2022年10月改訂

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

貯法：-20±5℃
有効期間：9ヵ月

コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）

スパイクバックス® 筋注

(1価:起源株)

Spikevax® Intramuscular Injection
(Monovalent:Original)

承認番号	30300AMX00461
販売開始	2021年5月

劇薬、処方箋医薬品^(注)

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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者 [8.3、11.1.1参照]
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

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

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

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

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

初回免疫として、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔を置いて、筋肉内に接種する。
追加免疫として、1回0.25mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 接種間隔

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

7.1.3 接種回数

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

7.2 追加免疫

**7.2.1 接種対象者

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

*7.2.2 接種時期

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

*7.2.3 本剤以外のSARS-CoV-2ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤0.25mLを接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1参照]

8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

8.5 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

8.6 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.8 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3参照]

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者
[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.3参照]

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

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

9.7 小児等
12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）
[8.4、15.1.1、15.1.2参照]

**11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.2%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (16.1%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (11.9%) ^{a)} 、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等） ^{b)}	そう痒症、じん麻疹	
精神神経系	頭痛 (65.3%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺、感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐 (22.9%) ^{a)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (58.6%) ^{a)} 、関節痛 (43.0%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (22.2%) ^{a,c)}		

	1%以上	1%未満	頻度不明
その他	疲労 (69.4%) ^{a)} 、悪寒 (44.4%) ^{a)} 、発熱 (14.5%) ^{a)}	顔面腫脹	

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

b) 接種後7日以降に認められることがある

c) 注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

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

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

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

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

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

14.2 薬剤接種時の注意

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

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。
(2) 神経走行部位を避けること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）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¹⁾。[8.4、11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁾。[8.4、11.1.2参照]

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は196例、

集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。解析結果は表1のとおりであった。なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ49日と64日であった³⁾。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

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

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

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

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

表2 主な副反応の発現状況

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}
注射部位 疼痛	15164	12690 (83.7)	416 (2.7)	15151	2658 (17.5)	55 (0.4)	14673	12943 (88.2)	604 (4.1)	14562	2477 (17.0)	40 (0.3)
頭痛	15163	4951 (32.7)	271 (1.8)	15150	4027 (26.6)	196 (1.3)	14673	8602 (58.6)	659 (4.5)	14562	3410 (23.4)	162 (1.1)
疲労	15163	5635 (37.2)	151 (1.0)	15150	4133 (27.3)	105 (0.7)	14673	9582 (65.3)	1428 (9.7)	14560	3403 (23.4)	106 (0.7)
筋肉痛	15163	3441 (22.7)	90 (0.6)	15150	2071 (13.7)	47 (0.3)	14673	8508 (58.0)	1318 (9.0)	14560	1809 (12.4)	52 (0.4)
関節痛	15163	2511 (16.6)	61 (0.4)	15150	1783 (11.8)	37 (0.2)	14673	6284 (42.8)	770 (5.2)	14560	1569 (10.8)	44 (0.3)
悪寒	15163	1253 (8.3)	24 (0.2)	15150	878 (5.8)	14 (<0.1)	14673	6482 (44.2)	191 (1.3)	14560	809 (5.6)	17 (0.1)
発熱 ^{b)}	15164	115 (0.8)	15 (0.1)	15153	44 (0.3)	8 (<0.1)	14669	2278 (15.5)	215 (1.5)	14559	43 (0.3)	5 (<0.1)

n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上をグレード3以上とした。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群150例及びプラセボ群50例が組み入れられ、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。結果は表3のとおりであった⁴⁾。

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

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

N=評価例数、n=抗体陽転率例数

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

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

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

表4 主な副反応の発現状況

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

N=評価例数（電子日誌により評価した例数）、n=発現例数

- a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象
b) 口腔内体温が38℃以上、39℃以上を重症度が重度（グレード3）以上とした。

17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12～17歳の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを4週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。本試験には本剤群2489例及びプラセボ群1243例が組み入れられた。主要評価項目である免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤群の340例を対象に評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18～25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から28日後のシュドウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率は表5のとおりであり、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された⁵⁾。

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

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

- a) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた。
b) 臨床試験（17.1.3海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験（18～25歳））を固定効果としたANCOVA
c) 非劣性マージンは0.67（GMR（12～17歳／18～25歳）の両側95%CI下限>0.67）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>0.8とされた。
d) 抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合
e) 非劣性マージンは10%（抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%CI下限>-10%）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が>-5%とされた。

副次評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。データカットオフ日時点のSARS-CoV-2による感染症に対するVEは表6のとおりであった。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は53日であった⁵⁾。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

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

NE：評価不能、CI：信頼区間

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

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

表7 主な副反応の発現状況

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

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.4 海外第Ⅱa相試験（追加免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、初回免疫として本剤0.25mL*又は0.5mLの2回接種を完了した後、2回目接種から6ヵ月以上後に追加免疫として本剤0.25mLを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した**）。初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した171例のうち、追加免疫前後の免疫原性評価が規定どおり行われた149例を対象に、追加免疫後（接種28日後）のシュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表8のとおりであった⁶⁾。

*初回免疫の承認用量は0.5mLである。

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

表8 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.4海外第Ⅱa相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験）を固定効果、年齢（65歳以上、65歳未満）を共変量としたANCOVA

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

安全性は、初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した171例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表9のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は1～3日であった⁶⁾。

表9 主な副反応の発現状況

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

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

** 17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（追加免疫）

初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した12～17歳の者を対象に、2回目接種から5ヵ月以上後に追加免疫として本剤0.25mLを1回接種したときの安全性、反応原性及び免疫原性を検討した。追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した372例のうち、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果が陰性で免疫原性評価が規定どおり行われた327例を対象に接種後28日のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率を評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の初回免疫後（2回目接種28日後）の成績と比較した。結果は表10のとおりであった⁵⁾。

表10 追加免疫時のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率

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

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

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

b) 臨床試験（17.1.5海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、17.1.1海外第Ⅲ相試験（18～25歳））を固定効果としたANCOVA

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

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

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

安全性は、初回免疫として本剤0.5mLの2回接種を完了した後、追加免疫として本剤0.25mLを1回接種した1346例で評価した。接種後7日間は電子日誌により副反応が収集され、接種後に発現頻度が20%を超えた副反応の発現状況（全体及びグレード3以上）は表11のとおりであった。副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は2～3日であった⁵⁾。

表11 主な副反応の発現状況

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

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

〈初回免疫〉

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

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

22. 包装

バイアル 5mL（赤キャップ）：10本

23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料
- 3) 海外第Ⅲ相試験（P301試験）（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（1501試験）（2021年5月21日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（P203試験）（社内資料）
- 6) 海外第Ⅱa相試験（P201試験）（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

**2022年8月改訂(第6版)

*2022年4月改訂

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
876313ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン
(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)貯 法：2～8℃で保存
有効期間：6カ月生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^(注)

注意－医師等の処方箋により使用すること

バキスゼブリアTM筋注

VaxzevriaTM Intramuscular Injection

承認番号 30300AMX00267
販売開始 2021年5月

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

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[8.5、9.1.6、11.1.1参照]
- 2.4 SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者[8.8、11.1.2、15.1.1参照]
- 2.5 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者[8.9、15.1.2参照]
- 2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝子を組み込んだサルアデノウイルスをヒト胎児腎由来細胞で増殖させ、精製後、安定剤を添加して調製した注射液である。

3.2 組成

有効成分	1バイアル(5mL)中 コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10^{11} ウイルス粒子量
添加剤	1バイアル(5mL)中 L-ヒスチジン6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2mg、塩化ナトリウム10mg、塩化マグネシウム1mg、エデト酸ナトリウム水和物0.2mg、精製白糖375mg、無水エタノール20mg、ポリソルベート80 5mg

3.3 製剤の性状

性状	無色～褐色の澄明～乳白光を呈する液
pH	約6.6
浸透圧比	約1.5

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔を置いて2回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤について最大の効果を得るためには8週以上の間隔を置いて接種することが望ましい。[17.1.2参照]

7.3 本剤の接種は18歳以上の者に行う。

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 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。
- 8.4 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の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指導すること。
- 8.5 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行之、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。本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]
- 8.6 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに脱髄疾患が報告されている。被接種者に対しては、脱髄疾患が疑われる症状(運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
- 8.8 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後28日以内に発現しており、致死性の転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。また、被接種者に対しては、特に本剤接種の4～28日後は重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。[2.4、11.1.2、15.1.1参照]

8.9 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されている。被接種者に対しては、毛細血管漏出症候群が疑われる症状(手足の浮腫、低血圧等)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。[2.5、15.1.2参照]

8.10 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれにギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者に対しては、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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

9.1.1 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血や内出血のおそれがある。

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可能性がある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、8.5、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)[2.3、8.5、9.1.6参照]

11.1.2 血栓症・血栓塞栓症(脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等)(頻度不明)

血小板減少を伴うことがある。[2.4、8.8、15.1.1参照]

**11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			リンパ節症	血小板減少
** 精神神経系	頭痛 ^{a)} (51.1%)		浮動性めまい、傾眠、錯感覚、感覚鈍麻(0.1%未満)	

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
耳および迷路障害				耳鳴
消化器	悪心 ^{a)} (20.5%)	嘔吐 ^{a)}	下痢、腹痛	
皮膚			多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹(0.1%未満)	
筋・骨格系	筋肉痛 ^{a)} (43.5%)、関節痛 ^{a)} (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 ^{a)} (62.9%)、注射部位疼痛 ^{a)} (54.7%)、注射部位熱感 ^{a)} (17.9%)、注射部位挫傷 ^{a)} (17.9%)、注射部位そう痒感 ^{a)} (13.1%)	注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位発赤 ^{a)} 、注射部位硬結 ^{a)}		
全身症状	疲労 ^{a)} (51.6%)、倦怠感 ^{a)} (43.8%)、発熱感 ^{a)} (33.5%)、悪寒 ^{a)} (31.0%)、発熱 ^{a)}	無力症	インフルエンザ様疾患	血管性浮腫

a)臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合

注)本剤をSD、SDSD 及びSDLDレジメンで接種されたデータに基づく

14. 適用上の注意

14.1 カルタヘナ法に関する規定に係る注意

本剤の成分に含まれる、E1及びE3遺伝子を欠失し、SARS-CoV-2(nCoV-19)のスパイク糖タンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスY25型(ChAdOx1 nCoV-19)については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程(承認番号：21-36V-0003)が定められていることから、本剤の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

14.2.2 本剤1バイアルには10回接種分が含まれる。

14.2.3 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2.4 一度針をさしたものは、遮光して、室温保存では6時間以内、2～8℃保存では48時間以内に使用すること。

14.3 薬剤接種時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各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、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3.3 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。

14.3.4 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外の市販後において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が認められた症例で、ヘパリンと血小板第4因子の複合体に対する抗体(HIT抗体)が高値であったとの報告がある。^{1)、2)}[2.4、8.8、11.1.2参照]

15.1.2 本剤との関連性は確立されていないが、海外において、本剤接種後に非常にまれに、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群が報告されている。ま

た、これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例、致死的な転帰をたどった症例が含まれていた。[2.5、8.9参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (D8111C0002試験)

18歳以上の男女256例(本剤群及びプラセボ[生理食塩水]群)を対象とした無作為化比較対照二重盲検試験³⁾において、本剤の標準用量(5×10^{10} vp)を2回(SDSD)筋肉内に4週間間隔で接種した。18～55歳の男女128例、56～69歳の男女86例、70歳以上の男女42例が含まれた。

(1) 免疫原性

18～55歳の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)及び56歳以上の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)のうち、本剤の2回目接種を完了したそれぞれ83例及び91例を対象に免疫原性を評価した。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上のいずれも100%、抗体価の幾何平均値(GMT)はそれぞれ14,986.27及び12,824.27AU/mLであった。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上でそれぞれ67.5%及び57.0%、GMTはそれぞれ107.30及び90.00であった。

注)抗体応答率は、接種後の抗体価が初回接種前の4倍以上に上昇した被接種者の割合を示す。なお、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体はマルチプレックスイムノアッセイにより、SARS-CoV-2に対する中和抗体は偽型ウイルス中和分析法によりそれぞれ測定した。

(2) 安全性

18歳以上の男女256例(本剤群192例、プラセボ群64例)を対象に治験薬接種後6日間(接種日含め7日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。本剤1回又は2回接種後の副反応の発現割合は、局所66.1%及び全身59.9%であり、主な副反応は表1のとおりであった。これらの事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛4日、注射部位疼痛3日、筋肉痛2日、その他の事象は1日であった。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種当日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛及び筋肉痛2日、その他の事象は1日であった。

表1 接種後6日間の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が10%以上の事象)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			プラセボ群		
	接種回数	評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}	評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	1	192	100(52.1)	1(0.5)	64	4(6.3)	0
	2	176	41(23.3)	0	61	2(3.3)	0
注射部位圧痛	1	192	85(44.3)	2(1.0)	64	3(4.7)	0
	2	176	60(34.1)	0	61	2(3.3)	0
筋肉痛	1	192	68(35.4)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	29(16.5)	0	61	3(4.9)	0
倦怠感	1	192	67(34.9)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
疲労	1	192	54(28.1)	3(1.6)	64	6(9.4)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
頭痛	1	192	48(25.0)	4(2.1)	64	2(3.1)	0
	2	176	17(9.7)	0	61	5(8.2)	0
悪寒	1	192	38(19.8)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	1(0.6)	0	61	0	0
発熱 ^{b)}	1	192	19(9.9)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	3(1.7)	0	61	1(1.6)	0

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる等)」以上として報告された事象

b) 37.9℃以上、39.0℃以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした

17.1.2 海外試験(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験を用いた併合解析)

無作為化比較対照盲検試験4試験を対象に、併合解析(中間解析及び主要解析)により本剤の評価を行った。本項では、表2を除き、主要解析時点のデータ⁴⁾を示す。18歳以上の男女24,257例が無作為割付され、24,244例が本剤又は対照薬[4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水]を筋肉内に1回又は3～28週間間隔で2回接種した。

(1) 予防効果

初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、本剤をSDSD、又は1回目低用量(2.2×10^{10} vp)及び2回目標準用量(LDSD)で2回接種した男女8,597例、及び対照薬群男女8,581例を対象に有効性を評価した。本剤群には、18～64歳91.8%、65歳以上8.2%、女性56.0%、白人74.9%、黒人10.1%、アジア人3.7%が含まれた。主要解析時点の追跡期間の中央値は、初回接種後4.7カ月、2回接種後2.7カ月であった。

有効性の主要評価項目は、初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19(37.8℃以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例)とした。解析結果は、表2のとおりであった。探索的解析により、本剤の接種間隔が長いほど抗体応答が増加し、有効率が上昇する傾向が認められた(表3)。

表2 COVID-19に対する有効率(中間解析及び主要解析)

	本剤群		対照薬群 ^{a)}		有効率(%)
	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
中間解析(COV002試験及びCOV003試験 ^{b)})					
主解析の対象集団(SDSD + LDSD) [*]					
COVID-19 ^{c)}	5,807	30 (0.52)	5,829	101 (1.73)	70.42 (54.84,80.63) ^{f),g)}
入院 ^{c),d)}		0		5 (0.09)	100 (-9.44,NE) ^{h),i)}
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		1 (0.02)	100 (-3860.07,NE) ^{h),i)}
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 ^{c)}	4,440	27 (0.61)	4,455	71 (1.59)	62.10 (39.96,76.08) ^{f),g)}
入院 ^{c),d)}		0		4 (0.09)	100 (-51.72,NE) ^{h),i)}
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		0	—
主要解析(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験 ^{b)})					
主解析の対象集団(SDSD + LDSD) [*]					
COVID-19 ^{c)}	8,597	84 (0.98)	8,581	248 (2.89)	66.73 (57.41,74.01) ^{f),j)}
入院 ^{c),d)}		0		9 (0.10)	100 (50.19,NE) ^{h),i)}
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		2 (0.02)	100 (-432.68,NE) ^{h),i)}
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 ^{c)}	7,201	74 (1.03)	7,179	197 (2.74)	63.09 (51.81,71.73) ^{f),j)}
入院 ^{c),d)}		0		8 (0.11)	100 (42.58,NE) ^{h),i)}
重症 COVID-19 ^{c),e)}		0		1 (0.01)	100 (-3742.53,NE) ^{h),i)}

LDSD：1回目低用量及び2回目標準用量を接種、NE：評価できず、SDSD：標準用量を2回接種

a) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水

b) 事前に規定した基準(COVID-19症例が各試験5例以上)を満たした試験

c) 初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以

- 降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19
- d) WHOの重症度がGrade4以上
- e) WHOの重症度がGrade6以上
- f) 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18～55歳、56～69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- g) 95.84%両側信頼区間
- h) 接種群を因子とし、試験番号、スクリーニング時の年齢(18～55歳、56～69歳、70歳以上)を層別因子として含み、条件付きの正確な方法を用いた層別化ポアソン回帰モデル
- i) 97.5%片側信頼区間
- j) 95%両側信頼区間
- ※ 本剤の承認用法用量はSDSDである

表3 承認用量の対象集団(SDSD)における接種間隔別のCOVID-19^{a)}に対する有効率(主要解析)

接種間隔	本剤群		対照薬群 ^{b)}		有効率(%) ^{c),d)}
	評価 例数	発現例数 (%)	評価 例数	発現例数 (%)	
4週以上 8週未満	4,294	47(1.09)	4,183	90(2.15)	50.48 (29.55,65.19)
8週以上 12週以下	1,555	18(1.16)	1,580	66(4.18)	72.64 (53.95,83.75)

SDSD：標準用量を2回接種

- a) 初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19
- b) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水
- c) 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- d) 95%両側信頼区間

(2) 安全性

本剤又は対照薬を少なくとも1回接種した男女24,244例(本剤群12,282例、対照薬群11,962例)を対象に安全性を評価した。一部の被験者(本剤群2,725例、対照薬群2,573例)を対象に治験薬接種後7日間(接種日含め8日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。主な副反応の発現状況は、表4のとおりであった。これらの事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛3日、注射部位疼痛、疲労及び頭痛2日、その他の事象は1日であった。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種翌々日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛、疲労、頭痛及び関節痛2日、筋肉痛1.5日、その他の事象は1日であった。

表4 接種後7日間^{a)}の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が20%以上の事象及び発熱^{b)}、主要解析)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 ^{c)}		
	接種 回数	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}
注射部位 圧痛	1	2,655	1,587 (59.8)	25 (0.9)	2,496	892 (35.7)	4 (0.2)
	2	1,920	732 (38.1)	14 (0.7)	1,794	411 (22.9)	4 (0.2)
注射部位 疼痛	1	1,745	893 (51.2)	9 (0.5)	1,593	521 (32.7)	2 (0.1)
	2	1,011	273 (27.0)	0	895	190 (21.2)	1 (0.1)
疲労	1	2,655	1,317 (49.6)	71 (2.7)	2,496	834 (33.4)	18 (0.7)
	2	1,922	515 (26.8)	20 (1.0)	1,796	360 (20.0)	11 (0.6)

		発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 ^{c)}		
	接種 回数	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}	評価 例数 ^{d)}	全体	Grade3 以上 ^{e)}
頭痛	1	2,655	1,291 (48.6)	63 (2.4)	2,496	844 (33.8)	15 (0.6)
	2	1,922	514 (26.7)	16 (0.8)	1,796	381 (21.2)	16 (0.9)
倦怠感	1	1,745	711 (40.7)	62 (3.6)	1,593	267 (16.8)	4 (0.3)
	2	1,011	172 (17.0)	7 (0.7)	895	100 (11.2)	3 (0.3)
筋肉痛	1	2,655	1,071 (40.3)	43 (1.6)	2,495	463 (18.6)	6 (0.2)
	2	1,921	364 (18.9)	10 (0.5)	1,794	193 (10.8)	5 (0.3)
発熱感 ^{f)}	1	1,745	546 (31.3)	61 (3.5)	1,593	141 (8.9)	1 (0.1)
	2	1,011	94 (9.3)	2 (0.2)	895	46 (5.1)	1 (0.1)
悪寒	1	1,745	544 (31.2)	61 (3.5)	1,593	107 (6.7)	0
	2	1,011	54 (5.3)	2 (0.2)	895	37 (4.1)	0
関節痛	1	2,655	634 (23.9)	28 (1.1)	2,494	242 (9.7)	7 (0.3)
	2	1,921	195 (10.2)	7 (0.4)	1,794	134 (7.5)	7 (0.4)
悪心	1	1,745	353 (20.2)	12 (0.7)	1,593	176 (11.0)	1 (0.1)
	2	1,011	83 (8.2)	3 (0.3)	895	64 (7.2)	1 (0.1)
発熱 ^{g)}	1	2,588	184 (7.1)	17 (0.7)	2,422	22 (0.9)	4 (0.2)
	2	1,873	23 (1.2)	2 (0.1)	1,765	19 (1.1)	3 (0.2)

SD：標準用量を1回接種、SDLD：1回目標準用量及び2回目低用量を接種、SDSD：標準用量を2回接種

- a) COV005試験のみ接種後6日間
- b) 本剤の発現割合が20%未満であるが参考として含めた
- c) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水
- d) 初回標準用量(5×10¹⁰ vp)を接種した被験者(SD、SDSD及びSDLDレジメン※)
- e) 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象
- f) 主観的な発熱の感覚
- g) 38.0℃以上。39.0℃(COV005試験のみ39.3℃)以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした
- ※ 本剤の承認用法用量はSDSDである

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、単一組換え型1価ワクチンであり、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ非増殖性のチンパンジーアデノウイルス(ChAdOx1)ベクターから成る。本剤の接種後にSARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質が局所的に発現し、中和抗体の産生及び細胞免疫反応が誘導される。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は激しく振盪しないこと。
- 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。

*21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画

に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

***22. 包装**

バイアル5mL：1本、2本又は10本

23. 主要文献

- 1) Greinacher A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 9.
- 2) Scully M, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 16.
- 3) 社内資料：国内第I/II相試験(D81111C00002試験)(2021年5月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) Voysey M, et al. Lancet. 2021;397(10277):881-891.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

26.2 供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

* 2022年10月改訂（第6版）
* 2022年8月改訂

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：9ヵ月

組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン

ヌバキソビッド® 筋注

NUVAXOVID® Intramuscular Injection

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00192
販売開始	2022年5月

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
 - 2.1 明らかな発熱を呈している者
 - 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 - 2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者 [8.3、11.1.1参照]
 - 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤はSARS-CoV-2の組換えスパイク蛋白質（rS）抗原を含有する。スパイク（S）蛋白質は、組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。ツマジロクサヨトウ由来細胞内でS蛋白質をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中にS蛋白質が発現する。細胞を破壊してS蛋白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製されたS蛋白質を、*Quillaja saponaria* Molina の樹皮の特定の部分精製抽出物、コレステロール及びホスファチジルコリンからなるMatrix-M（Matrix-A及びMatrix-Cの混合物）並びに添加剤と配合する。

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ヌバキソビッド筋注	
有効成分	SARS-CoV-2 rS	5µg
添加剤	Matrix-A ^(注)	42.5µg
	Matrix-C ^(注)	7.5µg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	2.465mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.445mg
	塩化ナトリウム	8.766mg
	ポリソルベート80	0.05mg
	pH調節剤	

(注) 添加剤として、コレステロール、ホスファチジルコリン、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化カリウム及び塩化ナトリウムを含む

3.3 製剤の性状

販売名	ヌバキソビッド筋注
剤形・性状	本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液
pH	6.7～7.7
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

初回免疫：1回0.5mLを2回、通常、3週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。
追加免疫：1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12歳以上の者

7.1.2 接種回数

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

7.1.3 接種間隔

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

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

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

* 7.2.2 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも6ヵ月経過した後に接種することができる。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1参照]

8.4 心筋炎、心膜炎が報告されているため、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。

8.5 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.6 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。

8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に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
[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者
[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	圧痛 (75.1%) ^{a)} 疼痛 (62.5%) ^{a)}	発赤・紅斑 ^{a)} 腫脹・硬結 ^{a)}	そう痒感	
血液			リンパ節症	
* 精神神経系	頭痛 (50.8%) ^{a)}			感覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐 (15.1%) ^{a)}			
皮膚			発疹、紅斑、 そう痒症、 じん麻疹	
筋・骨格系	筋肉痛 (51.4%) ^{a)} 関節痛 (23.6%) ^{a)}			
その他	疲労 (53.0%) ^{a)} 倦怠感 (41.1%) ^{a)}	発熱 ^{a)} 、四肢 痛	悪寒	

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.3 本剤の1バイアルには10回接種分の用量が充填されている。

14.1.4 本品は無色から僅かに黄色い、澄明から乳白光を呈する液である。使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.5 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、吸引前及び吸引毎に容器を静かに回転させ、振り混ぜないこと。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.6 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.7 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、6時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

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

14.2.2 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-301）（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを3～4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後7日以降に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。

(1) 18歳以上の参加者

主要解析はCOVID-19確定例が77例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。解析結果は表1の通りであった。なお主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）は本剤群で64日、プラセボ群で58日であった¹⁾。

表1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

本剤		プラセボ		VE (%) [95%信頼区間] ^{a)}
解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	
17312	14 (0.1)	8140	63 (0.8)	90.40 [82.88, 94.62]

COVID-19症例：RT-PCR検査陽性かつ発熱、咳、あるいは2つ以上のCOVID-19関連症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から7日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び95%信頼区間はmodified Poisson regressionにより算出
安全性は少なくとも1回接種した29,582例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表2に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1～2日であった¹⁾。

表2 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 N=18072 n (%)		プラセボ群 N=8904 n (%)		本剤群 N=17139 n (%)		プラセボ群 N=8278 n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
圧痛	9450 (52.29)	157 (0.87)	1494 (16.78)	19 (0.21)	12584 (73.42)	837 (4.89)	1312 (15.85)	18 (0.22)
疼痛	6211 (34.37)	55 (0.30)	986 (11.07)	3 (0.03)	10227 (59.67)	302 (1.76)	1141 (13.78)	8 (0.09)
疲労	4632 (25.63)	227 (1.26)	1993 (22.38)	101 (1.13)	8486 (49.51)	1423 (8.30)	1811 (21.88)	111 (1.34)

	1回目				2回目			
	本剤群 N=18072 n (%)		プラセボ群 N=8904 n (%)		本剤群 N=17139 n (%)		プラセボ群 N=8278 n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
頭痛	4505 (24.93)	151 (0.84)	2028 (22.78)	63 (0.71)	7618 (44.45)	518 (3.02)	1625 (19.63)	38 (0.46)
筋肉痛	4102 (22.70)	83 (0.46)	1188 (13.34)	37 (0.41)	8240 (48.08)	846 (4.94)	1001 (12.09)	33 (0.40)
倦怠感	2660 (14.72)	144 (0.80)	1037 (11.65)	55 (0.62)	6674 (38.94)	1082 (6.31)	1018 (12.30)	59 (0.71)
関節痛	1388 (7.68)	52 (0.29)	590 (6.63)	29 (0.33)	3809 (22.22)	417 (2.43)	567 (6.85)	26 (0.31)
悪心/ 嘔吐	1152 (6.37)	21 (0.12)	488 (5.48)	10 (0.11)	1929 (11.26)	36 (0.21)	450 (5.44)	9 (0.11)

n = 発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

(2) 12～17歳の参加者

12～17歳の参加者における有効性を追加で評価した。本試験には本剤群1,491例及びプラセボ群756例が組み入れられた。主要解析はCOVID-19確定例が20例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。解析結果は表3の通りであった。なお主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）は本剤群で64日、プラセボ群で63日であった²⁾。

表3 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

本剤		プラセボ		VE (%) [95%信頼区間] ^{a)}
解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	
1205	6 (0.5)	594	14 (2.4)	79.54 [46.83, 92.13]

COVID-19症例：RT-PCR検査陽性かつ発熱、咳、あるいは2つ以上のCOVID-19関連症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から7日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び95%信頼区間はmodified Poisson regressionにより算出

免疫原性は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、規定された2回目接種を受けた本剤群の390例を対象に評価し、17.1.1海外第Ⅲ相試験の本剤群のうち18～25歳の被験者データと比較した。本剤2回目接種から14日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率は表4の通りであり、12～17歳の18～25歳に対する非劣性が確認された^{a)}。

表4 2回目接種14日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価及び抗体陽転率

年齢	12～17歳		18～25歳		GMR ^{c)} [両側95%CI] (18～25歳 vs 12～17歳)
血清中和 抗体価 ^{b)}	N	GMT [両側95%CI]	N	GMT [両側95%CI]	
	390	3859.6 [3422.8, 4352.1]	416	2633.6 [2388.6, 2903.6]	0.7 [0.6, 0.8]
抗体陽転 率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体陽転率の差 [両側95%CI] ^{e)}
	385/390	98.7 [97.0, 99.6]	415/416	99.8 [98.7, 100.0]	1.1 [-0.2, 2.8]

N = 評価例数、n = 抗体陽転がみられた被験者数

CI：信頼区間；GMT：幾何平均抗体価；GMR：幾何平均比

a) 以下の3点がすべて達成された場合に非劣性が示されるものと事前に規定した。

i) GMR (GMT_{18～25歳}/GMT_{12～17歳}) の両側95%CIの上限値が1.5未満

ii) GMRの点推定値が1.22 (1.5の平方根) 以下

iii) 抗体陽転率 (SCR) の差 (SCR_{18～25歳}-SCR_{12～17歳}) の両側95%CIの上限値が10%未満

b) 抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値を用いた。

c) 接種群を要因、ベースラインの抗体価を共変量としたANCOVA

d) 抗体価がベースラインから4倍以上増加した被験者の割合

e) Miettinen and Nurminen法

安全性は少なくとも1回接種した2,232例で評価し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表5に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1～2日であった²⁾。

表5 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 N=1448 n (%)		プラセボ群 N=726 n (%)		本剤群 N=1394 n (%)		プラセボ群 N=686 n (%)	
	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}	全体	グレード3以上 ^{a)}
圧痛	817 (56.4)	16 (1.1)	153 (21.1)	2 (0.3)	909 (65.2)	93 (6.7)	97 (14.1)	1 (0.1)
疼痛	646 (44.6)	10 (0.7)	126 (17.4)	2 (0.3)	850 (61.0)	38 (2.7)	102 (14.9)	3 (0.4)
頭痛	439 (30.3)	13 (0.9)	181 (24.9)	12 (1.7)	793 (56.9)	88 (6.3)	119 (17.3)	14 (2.0)
疲労	350 (24.2)	23 (1.6)	112 (15.4)	9 (1.2)	695 (49.9)	185 (13.3)	100 (14.6)	10 (1.5)
筋肉痛	492 (34.0)	17 (1.2)	114 (15.7)	4 (0.6)	683 (49.0)	104 (7.5)	82 (12.0)	6 (0.9)
倦怠感	215 (14.8)	16 (1.1)	67 (9.2)	7 (1.0)	560 (40.2)	126 (9.0)	51 (7.4)	4 (0.6)
悪心/ 嘔吐	112 (7.7)	2 (0.1)	54 (7.4)	3 (0.4)	277 (19.9)	15 (1.1)	33 (4.8)	3 (0.4)
発熱	10 (0.7)	3 (0.2)	4 (0.6)	0	235 (16.9)	31 (2.2)	1 (0.1)	0
関節痛	101 (7.0)	6 (0.4)	35 (4.8)	1 (0.1)	225 (16.1)	40 (2.9)	21 (3.1)	2 (0.3)

N = 評価例数、n = 発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（2019nCoV-302）（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の18歳以上の者を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅲ相試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを3～4週間隔で2回筋肉内接種したときの有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるワクチンの有効性（VE）は、ベースライン時のSARS-CoV-2感染が否定され、2回目接種後7日以内に発症したCOVID-19確定例を対象に評価した。中間解析はCOVID-19確定例が62例集積した時点で、主要解析はCOVID-19確定例が106例集積した時点で実施し、SARS-CoV-2による感染症に対するVEを評価した。中間解析及び最終解析結果は表6の通りであった。なお2回目接種後の追跡期間（中央値）は、中間解析時が本剤群、プラセボ群ともに39日、最終解析時が本剤群で56日、プラセボ群で54日であった³⁾。

表6 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	本剤		プラセボ		VE (%) [信頼区間] ^{a)}
	解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	解析対象 (例)	COVID-19 症例数 (%)	
中間解析	7016	6 (<0.1)	7033	56 (0.8)	89.3 [73.0, 95.8]
最終解析	7020	10 (0.1)	7019	96 (1.4)	89.7 [80.2, 94.6]

COVID-19症例：RT-PCR検査陽性かつ発熱、咳、あるいは2つ以上のCOVID-19関連症状を呈する症候性COVID-19で、2回目接種から7日後以降に発現した症例

a) ワクチンの有効性及び信頼区間はmodified Poisson regressionにより算出。中間解析は96.9%、最終解析は95%信頼区間

副反応を2,714例のサブセットの被験者で評価し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。この集団には季節性インフルエンザワクチンを同時接種するサブスタディーの被験者404例が含まれた。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表7に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった³⁾。

表7 主な副反応の発現状況

	1回目					2回目				
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)	
	評価 例数	全体	グレード3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	評価 例数	全体	グレード3以上 ^{a)}	評価 例数	全体
圧痛	1285	705 (54.9)	14 (1.1)	1272	223 (17.5)	1203	922 (76.6)	49 (4.1)	1172	164 (14.0)
疼痛	1285	394 (30.7)	1 (<0.1)	1272	130 (10.2)	1203	624 (51.9)	11 (0.9)	1172	107 (9.1)
筋肉痛	1281	286 (22.3)	2 (0.2)	1273	181 (14.2)	1198	492 (41.1)	34 (2.8)	1164	113 (9.7)
疲労	1281	263 (20.5)	7 (0.5)	1273	244 (19.2)	1198	491 (41.0)	43 (3.6)	1164	194 (16.7)
頭痛	1280	314 (24.5)	7 (0.5)	1273	274 (21.5)	1198	487 (40.7)	17 (1.4)	1164	208 (17.9)

		1回目					2回目					
		本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
		評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体
倦怠感	1281	149 (11.6)	5 (0.4)	1273	122 (9.6)	4 (0.3)	1198	377 (31.5)	34 (2.8)	1164	107 (9.2)	7 (0.6)
関節痛	1281	84 (6.6)	1 (<0.1)	1273	63 (4.9)	2 (0.2)	1198	205 (17.1)	24 (2.0)	1164	59 (5.1)	2 (0.2)
悪心/ 嘔吐	1281	67 (5.2)	1 (<0.1)	1273	69 (5.4)	0	1198	128 (10.7)	1 (<0.1)	1164	44 (3.8)	0

n = 発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（TAK-019-1501試験）（初回免疫）

SARS-CoV-2ワクチン未接種の20歳以上の日本人健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを3週間隔で2回筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本試験には本剤群150例及びプラセボ群49例が組み入れられ、2回目接種から14日後のSARS-CoV-2に対する血清結合抗体価及び野生型ウイルスに対する血清中和抗体価を検討した。免疫原性の結果を表8に示す⁴⁾。

表8 2回目接種14日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価

血清結合抗体価		N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	150	31036.8 [26837.1, 35893.7]	258.8 [218.8, 306.0]	150 (100) [97.6, 100.0]
	20～<65歳	100	36083.3 [30815.6, 42251.4]	325.1 [275.4, 383.8]	100 (100) [96.4, 100.0]
	65歳≤	50	22962.5 [17155.6, 30734.9]	164.0 [115.1, 233.7]	50 (100) [92.9, 100.0]
プラセボ群		49	132.3 [109.6, 159.5]	1.0 [1.0, 1.1]	0 [0.0, 7.3]
血清中和抗体価		N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}
本剤群	全年齢	150	884.4 [749.0, 1044.4]	88.0 [74.5, 104.0]	149 (99.3) [96.3, 100.0]
	20～<65歳	100	1061.5 [899.4, 1252.8]	105.4 [89.2, 124.6]	100 (100) [96.4, 100.0]
	65歳≤	50	613.9 [427.8, 881.1]	61.4 [42.8, 88.1]	49 (98.0) [89.4, 99.9]
プラセボ群		49	10.4 [9.9, 10.9]	1.0 [1.0, 1.1]	0 [0.0, 7.3]

N = 評価例数、n = 抗体陽転例数

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

a) Clopper-Pearson法により算出された両側95%信頼区間

少なくとも1回以上治験薬が接種された200例を対象に安全性を検討し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表9に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった⁴⁾。

表9 主な副反応の発現状況

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=49) n (%)	
	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}
圧痛	65 (43.3)	0	2 (4.0)	0	94 (62.7)	9 (6.0)	2 (4.1)	0
疼痛	44 (29.3)	0	2 (4.0)	0	75 (50.0)	2 (1.3)	1 (2.0)	0
筋肉痛	26 (17.3)	0	2 (4.0)	0	49 (32.7)	2 (1.3)	2 (4.1)	0
倦怠感	15 (10.0)	1 (0.7)	2 (4.0)	0	44 (29.3)	6 (4.0)	3 (6.1)	0
頭痛	16 (10.7)	0	1 (2.0)	0	32 (21.3)	4 (2.7)	1 (2.0)	0
疲労	13 (8.7)	1 (0.7)	3 (6.0)	0	31 (20.7)	6 (4.0)	4 (8.2)	0
腫脹	4 (2.7)	0	0	0	26 (17.3)	1 (0.7)	0	0
紅斑/ 発赤	4 (2.7)	0	0	0	23 (15.3)	3 (2.0)	0	0
関節痛	7 (4.7)	0	0	0	20 (13.3)	2 (1.3)	0	0

	1回目				2回目			
	本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=50) n (%)		本剤群 (N=150) n (%)		プラセボ群 (N=49) n (%)	
	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}	全体	グレード 3以上 ^{a)}
硬結	5 (3.3)	0	0	0	17 (11.3)	1 (0.7)	0	0

N = 評価例数、n = 発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

* * 17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101試験 第2相パート）（追加免疫）

本剤を3週間隔で2回接種した18歳～84歳の健康成人を対象に、無作為化プラセボ対照観察者盲検の第Ⅱ相臨床試験を実施し、本剤又はプラセボ0.5mLを2回目接種の約半年後に筋肉内に追加接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。追加免疫として本剤を1回接種した群及びプラセボを1回接種した群の4週後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均はそれぞれ6023.2及び65.0、ベースラインを追加免疫の接種直前とした幾何平均増加倍率はそれぞれ86.7倍及び1.0倍、ベースラインを追加免疫の接種直前とした抗体陽転率はそれぞれ95.3%及び11.9%であった⁵⁾。追加免疫として治験薬が接種された207例を対象に安全性を検討し、各接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。いずれかの群で発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表10に示す。本剤群における副反応の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1.0～2.5日であった⁵⁾。

表10 主な副反応の発現状況

	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}	評価例数	全体	グレード3 以上 ^{a)}
圧痛	97	79 (81.4)	9 (9.2)	97	11 (11.3)	0
疲労	98	62 (63.3)	12 (12.2)	95	12 (12.6)	0
疼痛	97	53 (54.6)	5 (5.1)	97	7 (7.2)	0
筋肉痛	98	50 (51.0)	8 (8.2)	95	5 (5.3)	0
倦怠感	98	46 (46.9)	7 (7.1)	95	6 (6.3)	0
頭痛	98	45 (45.9)	5 (5.1)	95	10 (10.5)	0
関節痛	98	28 (28.6)	4 (4.1)	95	3 (3.2)	0
発熱	98	17 (17.3)	1 (1.0)	92	0	0
悪心/ 嘔吐	98	13 (13.3)	0	95	2 (2.1)	0
腫脹	97	11 (11.3)	2 (2.1)	97	0	0
紅斑	97	10 (10.3)	1 (1.0)	97	1 (1.0)	0

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

さらに、本試験で本剤を3回接種済みの参加者を対象に、本剤を3回目接種から約半年後に筋肉内に追加接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。本剤4回目接種前後の免疫原性評価が行われた34例を対象に評価した結果、本剤4回目接種から14日後の野生型ウイルスに対する血清中和抗体価の幾何平均は4816.2、ベースラインを4回目接種の接種直前とした幾何平均増加倍率は1.8倍であった⁶⁾。

本剤を4回接種した45例を対象に安全性を検討し、接種後7日間は電子日誌により副反応を収集した。発現頻度が10%以上の副反応（全体及びグレード3以上）を表11に示す。副反応の発現までの期間の中央値は局所性の事象が2.0～2.5日、全身性の事象が2.0日であり、持続期間の中央値は局所性の事象が2～4日、全身性の事象が1～2日であった⁶⁾。

表11 主な副反応の発現状況（4回目接種後）

	本剤群 n (%)		
	評価例数	全体	グレード3以上 ^{a)}
圧痛	41	29 (70.7)	3 (7.3)
疲労	41	23 (56.1)	5 (12.2)
疼痛	41	22 (53.7)	2 (4.9)
倦怠感	41	18 (43.9)	4 (9.8)
頭痛	41	18 (43.9)	2 (4.9)
筋肉痛	41	15 (36.6)	4 (9.8)
関節痛	41	8 (19.5)	1 (2.4)
紅斑	41	8 (19.5)	6 (14.6)
悪心/嘔吐	41	6 (14.6)	0
腫脹/硬結	41	5 (12.2)	2 (4.9)

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、融合前のコンフォメーションで安定化し、精製された完全長のSARS-CoV-2 rSナノ粒子で構成されている。また、サポニンベースのMatrix-Mアジュバントの添加により、自然免疫系の活性化を促進し、S蛋白質特異的免疫応答を高めている。これら2つのワクチン成分により、S蛋白質に対するB細胞及びT細胞の免疫応答（中和抗体を含む）が誘導されることで、COVID-19感染症に対して防御作用を有すると考えられる。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤追加接種後の免疫原性及び安全性の確認を目的として実施中の臨床試験について、成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

バイアル 5mL：1本

23. 主要文献

- 1) 海外第Ⅲ相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 海外第Ⅲ相試験（社内資料）
- 3) 海外第Ⅲ相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 5) 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（2022年4月19日承認、CTD2.7.6.4）

* *6) 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

ウイルスワクチン類

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えアデノウイルスベクター)
生物学的製剤基準

ジェコビデン®筋注

JCOVDEN® intramuscular injection

※注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00203000
販売開始	-

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者 [8.4、9.1.5、11.1.1参照]
- 2.4 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者 [8.11参照]
- 2.5 SARS-CoV-2ワクチン接種による血小板減少症を伴う血栓症(TTS)の既往歴のある者 [8.5、11.1.2参照]
- 2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2の改変型スパイクタンパク質をコードする遺伝子を導入した非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型(Ad26.COV2.S)*を含む液剤である。

※PER.C6® TetR細胞株を用いて遺伝子組換え技術により製造。

3.2 組成

1回接種量(0.5mL)当たり

販売名	ジェコビデン筋注
有効成分	Ad26.COV2.S 8.92 log ₁₀ IU以上
添加剤	クエン酸水和物、0.14mg クエン酸ナトリウム水和物、2.02mg 無水エタノール、2.04mg ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、25.50mg ポリソルベート80、0.16mg 塩化ナトリウム、2.19mg pH調節剤、適量

3.3 製剤の性状

色・性状	無色～わずかに黄色の澄明～乳白色の注射液
pH	6.0～6.4
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、1回0.5mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

18歳以上の者

7.2 追加免疫

7.2.1 通常、本剤の初回接種から少なくとも2ヵ月経過した後に2回目の接種を行うことができる。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。[17.参照]

7.2.2 初回免疫として他の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場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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。[2.3、9.1.5、11.1.1参照]
- 8.5 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種の3週間以内に発現し、致命的転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。
また、被接種者に対しては、特に本剤接種の数日後から28日後に重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。[2.5、11.1.2参照]
- 8.6 本剤接種後に、免疫性血小板減少症が報告されている。免疫性血小板減少症の発現リスクが疑われる場合等、必要に応じて血小板数の検査を行うこと。[9.1.7参照]
- 8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせる等した上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.8 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性は評価されていない。
- 8.9 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、被接種者に対してあらかじめ説明をすること。[11.1.3参照]
- 8.10 本剤接種後に、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)及び髄膜脳炎を含む脳炎、並びに横断性脊髄炎が報告されている。被接種者に対しては、免疫介在性及び神経炎症性の事象が疑われる症状(運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明をすること。
- 8.11 本剤接種後に毛細血管漏出症候群が報告されている。致命的な転帰を辿った症例の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある者が含まれていた。被接種者に対して、毛細血管漏出症候群が疑われる症状(手足の浮腫、低血圧等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明をすること。[2.4参照]

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

9.1.1 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]

9.1.2 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

9.1.3 過去に痙攣の既往のある者

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、8.4、11.1.1参照]

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血や内出血のおそれがある。

9.1.7 免疫性血小板減少症の既往歴のある者

血小板数のモニタリングを行うことが望ましい。[8.6参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

18歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

[2.3、8.4、9.1.5参照]

11.1.2 血栓症・血栓塞栓症(脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等)(頻度不明)

血小板減少を伴うことがある。[2.5、8.5参照]

11.1.3 ギラン・バレー症候群(頻度不明)

[8.9参照]

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			リンパ節症	
免疫系障害				過敏症
神経系障害	頭痛(44.7%)		錯感覚、感覚鈍麻、顔面麻痺	
耳及び迷路障害				耳鳴
血管障害				皮膚小血管炎
胃腸障害	悪心		下痢、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害			発疹、蕁麻疹	

	10%以上	1～10%	1%未満	頻度不明
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛(40.4%)		関節痛、筋力低下、四肢痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛(57.9%)、疲労(46.1%)	発熱、悪寒	倦怠感、無力症、注射部位腫脹、注射部位紅斑	毛細血管漏出症候群

14. 適用上の注意

14.1 カルタヘナ法に関する規定に係る注意

本剤の成分に含まれる重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2(SARS-CoV-2)の改変型スパイク(S)タンパク質をコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えアデノウイルス26型(Ad26.COV2.S)については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」に基づき承認された第一種使用規程(承認番号：22-36V-0003)が定められていることから、本剤の使用にあたっては第一種使用規程を遵守する必要があることに留意すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 凍結しているワクチンを2～8℃で解凍すること。直ちに使用する必要がある場合は、15～25℃で解凍する。15～25℃で解凍する場合は、解凍時間も含め12時間以内に使用すること。

14.2.2 本剤は室温に戻してから使用すること。

14.2.3 2～8℃で保存した場合は、再凍結しないこと。有効期間内に使用すること。

14.2.4 本剤1バイアルには5回接種分(1回0.5mL)が含まれる。

14.2.5 本剤接種前に、直立した状態で10秒以上穏やかに振り混ぜ均等にして使用すること。

14.2.6 使用前に粒子状物質や変色等の異常がないことを目視により確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2.7 一度針を刺したものは、室温(25℃まで)保存では3時間以内、2～8℃では6時間以内に使用すること。

14.3 薬剤接種時の注意

14.3.1 滅菌注射針及び滅菌シリンジを用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.3.2 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。皮下注射又は静脈内への接種は行わないこと。

14.3.3 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は、筋肉内注射に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、被接種者ごとに適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を挿入したとき、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験(COV3001試験)単回接種

18歳以上の成人43,783例(本剤群21,895例、プラセボ群21,888例)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を単回筋肉内接種した際の有効性及び安全性を評価した。主要解析時(追跡期間の中央値：2ヵ月)の主要評価項目「ベースラインのSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者において単回接種後14日以降に発現した中等度^[注1]から重度/致命的^[注2]なCOVID-19確定例^[注3]」及び「ベースラインのSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者において単回接種後28日以降に発現した中等度^[注1]から重度/致命的^[注2]なCOVID-19確定例^[注3]」に基づく有効率^[注4]の結果は表1のとおりであった。なお、重度/致命的^[注2]なCOVID-19確定例^[注3]に基づく有効率^[注4]は、接種後14日以降で76.7%(95%信頼区間^[注5]：54.56-89.09)、接種後28日以降で85.4%(95%信頼区間^[注5]：54.15-96.90)であった。¹⁾

表1：主要解析時の結果（ベースラインのSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者における、中等度^{注1)}から重度／致命的^{注2)}なCOVID-19確定例^{注3)}に基づく有効率^{注4)}

	本剤 19,630例	プラセボ 19,691例	有効率 ^{注4)} (%) (95%信頼区間 ^{注5)})
	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	
単回接種後14日 以降に発現	116 (3116.57)	348 (3096.12)	66.9 (59.03；73.40)
単回接種後28日 以降に発現	66 (3102.00)	193 (3070.65)	66.1 (55.01；74.80)

二重盲検期終了時の解析（追跡期間の中央値：121日）の結果は表2のとおりであった¹⁾。

表2：二重盲検期終了時の解析結果（ベースラインのSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者における、中等度^{注1)}から重度／致命的^{注2)}なCOVID-19確定例^{注3)}に基づく有効率^{注4)}

	本剤 19,577例	プラセボ 19,608例	有効率 ^{注4)} (%) (95%信頼区間)
	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	
単回接種後14日 以降に発現	484 (6685.60)	1067 (6440.18)	56.3 (51.30；60.84)
単回接種後28日 以降に発現	433 (6658.36)	883 (6400.36)	52.9 (47.06；58.08)

注1) 中等度のCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。
・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか1つ：呼吸数が20回／分以上、酸素飽和度(SpO₂)が異常ではあるが1気圧の室内気で93%を超える、肺炎の臨床的又は放射線学的所見、深部静脈血栓症(DVT)の放射線学的所見、息切れ(呼吸困難)
・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか2つ：熱(38.0℃以上)、心拍数が90回／分以上、悪寒又は硬直、喉の痛み、咳、倦怠感、頭痛、筋肉の痛み、胃腸症状、新たに生じたか変化した嗅覚又は味覚異常、つま先が赤い又ははしもやけのような状態

注2) 重度／致命的なCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。
・安静時に、重度の全身性疾患を示唆する臨床徴候[呼吸数が30回／分以上、心拍数が125回／分以上、1気圧の室内気でSpO₂が93%以下、又は動脈血酸素分圧／吸気酸素濃度比(PaO₂/FiO₂)が300mmHg未満]を示す
・呼吸不全[高流量酸素療法、非侵襲的換気、人工呼吸器、又はECMOが必要と定義する]
・ショックの所見(収縮期血圧が90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする場合)
・重要な急性腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害
・ICU入室
・死亡

注3) 分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

注4) 有効率=(1-本剤群の発現頻度/プラセボ群の発現頻度)×100(%)
注5) 全例での信頼区間は複数の検定に対する第一種の過誤を制御するために調整。

単回接種された者のうち6,735例(本剤群3,356例、プラセボ群3,379例)を対象に接種後7日間の日誌により収集された副反応は、本剤群での局所(注射部位)の副反応の発現割合が54.8%であり、事象は注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹であった。また、本剤群での全身性の副反応の発現割合が59.1%であり、事象は頭痛、疲労、筋肉痛、悪心、発熱であった。発現時期の中央値はいずれも2日、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。

表3：単回接種後7日間の日誌による調査での主な副反応

	本剤 3,356例	プラセボ 3,379例
	発現例数(%)	発現例数(%)
局所	1,839(54.8)	684(20.2)
注射部位疼痛	1,781(53.1)	595(17.6)
注射部位紅斑	246(7.3)	134(4.0)
注射部位腫脹	198(5.9)	51(1.5)
全身性	1,982(59.1)	1,242(36.8)
頭痛	1,421(42.3)	839(24.8)
疲労	1,386(41.3)	798(23.6)
筋肉痛	1,222(36.4)	478(14.1)
悪心	534(15.9)	345(10.2)
発熱	248(7.4)	10(0.3)

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験(COV3009試験)2回接種

18歳以上の成人31,300例(本剤群15,708例、プラセボ群15,592例)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を2ヵ月間隔で2回筋肉内接種した際の有効性及び安全性を評価した。主要解析時(追跡期間の中央値：36日)の主要評価項目「二重盲検で2回接種し、ベースライン及び2回目接種後14日目のSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者において2回接種後14日以降に発現した中等度^{注1)}から重度／致命的^{注2)}なCOVID-19確定例^{注3)}」に基づく有効率^{注4)}の結果は表4のとおりであった。なお、重度／致

命的^{注2)}なCOVID-19確定例^{注3)}に基づく有効率^{注4)}は、2回接種後14日以降で100.0%(95%信頼区間^{注5)}：32.62-100.00)であった。²⁾

表4：二重盲検下で2回接種し、ベースライン及び2回目接種後14日目のSARS-CoV-2に対する血清抗体が陰性の者における、中等度^{注1)}から重度／致命的^{注2)}なCOVID-19確定例^{注3)}に基づく有効率^{注4)}

	本剤 (7,484例)	プラセボ (7,008例)	有効率 ^{注4)} (%) (95%信頼区間 ^{注5)})
	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	発現例数 (追跡調査期間 ：人年)	
2回接種後14日 以降に発現	14 (1729.99)	52 (1594.98)	75.2 (54.55；87.30)

注1) 中等度のCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。
・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか1つ：呼吸数が20回／分以上、SpO₂が異常ではあるが1気圧の室内気で93%を超える、肺炎の臨床的又は放射線学的所見、DVTの放射線学的所見、息切れ(呼吸困難)
・以下の徴候又は症状の新規発現又は悪化のいずれか2つ：熱(38.0℃以上)、心拍数が90回／分以上、悪寒又は硬直、喉の痛み、咳、倦怠感、頭痛、筋肉の痛み、胃腸症状、新たに生じたか変化した嗅覚又は味覚異常、つま先が赤い又ははしもやけのような状態

注2) 重度／致命的なCOVID-19の定義：以下のいずれかに該当する。
・安静時に、重度の全身性疾患を示唆する臨床徴候[呼吸数が30回／分以上、心拍数が125回／分以上、1気圧の室内気でSpO₂が93%以下、又はPaO₂/FiO₂が300mmHg未満]を示す
・呼吸不全[高流量酸素療法、非侵襲的換気、人工呼吸器、又はECMOが必要と定義する]
・ショックの所見(収縮期血圧が90mmHg未満、拡張期血圧が60mmHg未満、又は昇圧薬を必要とする場合)
・重要な急性腎機能障害、肝機能障害又は神経機能障害
・ICU入室
・死亡

注3) 分子的に確認されたCOVID-19の定義：中央測定機関によりPCR検査で、SARS-CoV-2ウイルスのRNAが陽性

注4) 有効率=(1-本剤群の発現頻度/プラセボ群の発現頻度)×100(%)
注5) 全例での信頼区間は複数の検定に対する第一種の過誤を制御するために調整。

1回以上接種された者のうち6,067例(本剤群3,015例、プラセボ群3,052例)を対象に接種後7日間の日誌により収集された副反応は、本剤群での局所(注射部位)の副反応の発現割合が1回目55.6%、2回目57.5%であり、事象は注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹であった。また、本剤群での全身性の副反応の発現割合が1回目56.9%、2回目52.0%であり、主なものは疲労、頭痛、筋肉痛、悪心であった。発現時期の中央値はいずれも2日以内、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。

表5：1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後7日間の日誌による調査での主な副反応

	1回目		2回目	
	発現例数(%)		発現例数(%)	
	本剤 3,015例	プラセボ 3,052例	本剤 1,559例	プラセボ 1,425例
局所	1,676(55.6)	653(21.4)	896(57.5)	252(17.7)
注射部位疼痛	1,634(54.2)	556(18.2)	877(56.3)	225(15.8)
注射部位紅斑	263(8.7)	142(4.7)	128(8.2)	56(3.9)
注射部位腫脹	167(5.5)	52(1.7)	88(5.6)	18(1.3)
全身性	1,715(56.9)	1,081(35.4)	810(52.0)	423(29.7)
疲労	1,321(43.8)	715(23.4)	628(40.3)	280(19.6)
頭痛	1,249(41.4)	701(23.0)	545(35.0)	255(17.9)
筋肉痛	1,142(37.9)	450(14.7)	532(34.1)	178(12.5)
悪心	527(17.5)	300(9.8)	222(14.2)	95(6.7)
発熱	146(4.8)	12(0.4)	35(2.2)	4(0.3)

17.1.3 国内第Ⅰ相臨床試験(COV1002試験)2回接種

20歳以上55歳以下及び65歳以上の成人対象のプラセボ対照二重盲検試験において、本剤を2ヵ月間隔で2回筋肉内接種した際の免疫原性及び安全性を評価した。SARS-CoV-2に対する中和抗体価の推移は表6のとおりであった。本剤を単回接種後28日目の中和抗体陽性率は、20歳以上55歳以下50例で100%、65歳以上50例で98%であった。³⁾

表6：1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後の中和抗体価

	1回目接種後		2回目接種後	
	14日目	28日目	14日目	28日目
20歳以上55歳以下				
抗体価の幾何平均	277	269	1049	1088
1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	-	-	2.2倍	2.3倍
1回目接種後28日目との比較	-	-	3.7倍	3.9倍
65歳以上				
抗体価の幾何平均	152	311	504	429
1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	-	-	1.7倍	1.5倍
1回目接種後28日目との比較	-	-	1.6倍	1.4倍

接種後7日間の日誌により収集された副反応は、本剤群での局所（注射部位）の副反応の発現割合が、20歳以上55歳以下で1回目82.4% (42/51例)、2回目83.7% (36/43例)、65歳以上で1回目36.0% (18/50例)、2回目33.3% (16/48例)であり、主なものは注射部位疼痛、注射部位紅斑であった。また、本剤群での全身性の副反応の発現割合が、20歳以上55歳以下で1回目88.2% (45/51例)、2回目62.8% (27/43例)、65歳以上で1回目26.0% (13/50例)、2回目27.1% (13/48例)であり、事象は疲労、筋肉痛、頭痛、発熱、悪心であった。発現時期の中央値はいずれも3.5日以内、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。

表7：1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後7日間の
日誌による調査での主な副反応

	20歳以上55歳以下				65歳以上			
	発現例数 (%)				発現例数 (%)			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤 51例	プラセボ 24例	本剤 43例	プラセボ 23例	本剤 50例	プラセボ 26例	本剤 48例	プラセボ 24例
局所								
注射部位疼痛	42 (82.4)	2 (8.3)	36 (83.7)	0	18 (36.0)	1 (3.8)	16 (33.3)	2 (8.3)
注射部位紅斑	3 (5.9)	0	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0
注射部位腫脹	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0
全身性								
疲労	37 (72.5)	1 (4.2)	19 (44.2)	0	11 (22.0)	4 (15.4)	5 (10.4)	2 (8.3)
筋肉痛	34 (66.7)	2 (8.3)	20 (46.5)	0	7 (14.0)	0	11 (22.9)	3 (12.5)
頭痛	27 (52.9)	0	12 (27.9)	0	8 (16.0)	0	2 (4.2)	1 (4.2)
発熱	13 (25.5)	0	2 (4.7)	0	2 (4.0)	0	0	0
悪心	8 (15.7)	0	5 (11.6)	0	4 (8.0)	0	0	0

17.1.4 海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験(COV1001試験)2回接種

18歳以上55歳以下及び65歳以上の成人対象のプラセボ対照二重盲検試験において、本剤を2又は6ヵ月間隔で2回筋肉内接種した際の免疫原性及び安全性を評価した。本剤を単回接種後28日目の中和抗体陽性率は、18歳以上55歳以下49例で96%以上、65歳以上50例で96%以上であった。単回接種後9ヵ月目には抗体価及び中和抗体陽性率の僅かな低下が認められたものの、持続的な抗体反応が確認された。また、単回接種後14日目及び28日目に、CD4+及びCD8+T細胞応答が誘導された。測定可能な全てのCD4+T細胞応答は1型ヘルパーT細胞(Th1)優位であった。⁴⁾ 本剤を2又は6ヵ月間隔で2回接種した際の抗体反応は表8及び表9のとおりであった。

表8：1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後の
中和抗体価及びSタンパク質結合抗体濃度

		1回目接種後		2回目接種後	
		14日目	28日目	14日目	28日目
18歳以上55歳以下					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	－	224	827	849
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	－	－	2.9倍	2.9倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	3.8倍	3.7倍
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	－	586	2015	1994
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	－	－	2.6倍	2.5倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	3.5倍	3.4倍
65歳以上					
中和抗体価	抗体価の幾何平均	242	298	903	973
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	－	－	3.8倍	4.1倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	2.9倍	3.2倍
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	136	317	1973	2006
	1回目接種後56日目(2回目接種前)との比較	－	－	4.7倍	4.5倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	6.1倍	6.1倍

表9：1回目及び6ヵ月間隔で2回目接種後の結合抗体濃度及び
中和抗体価(疑似ウイルス) (18歳以上55歳以下)

		1回目接種後		2回目接種後	
		7日目	28日目	7日目	28日目
Sタンパク質結合抗体反応	抗体濃度の幾何平均	<LLOQ	420	3779	5108
	1回目接種後183日目(2回目接種前)との比較	－	－	4.2倍	5.4倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	9.0倍	12.0倍
中和抗体反応(疑似ウイルス)	抗体価の幾何平均	－	150	1136	2127
	1回目接種後183日目(2回目接種前)との比較	－	－	3.2倍	5.6倍
	1回目接種後28日目との比較	－	－	6.7倍	13.5倍

<LLOQ：定量下限未満

接種後7日間の日誌により収集された副反応は、2ヵ月間隔で本剤を2回接種した群での局所(注射部位)の副反応の発現割合が、18歳以上55歳以下で1回目70.9% (200/282例)、2回目70.5% (134/190例)、65歳以上で1回目42.2% (68/161例)、2回目53.2% (41/77例)であり、主なものは注射部位疼痛であった。また、全身性の副反応の発現割合が、18歳以上55歳以下で1回目71.3% (201/282例)、2回目60.5% (115/190例)、65歳以上で1回目44.7% (72/161例)、2回目41.6% (32/77例)であり、事象は疲労、頭痛、筋肉痛、悪心、発熱であった。発現時期の中央値はいずれも1～7日、持続期間の中央値はいずれも1～5日であった。

表10：1回目及び2ヵ月間隔で2回目接種後7日間の
日誌による調査での主な副反応

	18歳以上55歳以下				65歳以上			
	発現例数 (%)				発現例数 (%)			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤 282例	プラセボ 97例	本剤 190例	プラセボ 93例	本剤 161例	プラセボ 81例	本剤 77例	プラセボ 79例
局所								
注射部位疼痛	199 (70.6)	8 (8.2)	134 (70.5)	5 (5.4)	68 (42.2)	6 (7.4)	41 (53.2)	11 (13.9)
注射部位紅斑	4 (1.4)	0	2 (1.1)	0 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (1.3)	0
注射部位腫脹	5 (1.8)	0	4 (2.1)	0 (1.9)	3 (1.9)	1 (1.2)	1 (1.3)	0
全身性								
疲労	149 (52.8)	17 (17.5)	85 (44.7)	15 (16.1)	49 (30.4)	10 (12.3)	23 (29.9)	15 (19.0)
頭痛	145 (51.4)	16 (16.5)	76 (40.0)	11 (11.8)	45 (28.0)	9 (11.1)	19 (24.7)	14 (17.7)
筋肉痛	127 (45.0)	3 (3.1)	63 (33.2)	4 (4.3)	32 (19.9)	5 (6.2)	17 (22.1)	7 (8.9)
悪心	64 (22.7)	7 (7.2)	24 (12.6)	3 (3.2)	7 (4.3)	5 (6.2)	1 (1.3)	6 (7.6)
発熱	48 (17.0)	0	11 (5.8)	0 (4.3)	7 (4.3)	0	1 (1.3)	0

接種後7日間の日誌により収集された副反応は、6ヵ月間隔で本剤を2回接種した群(18歳以上55歳以下)での局所(注射部位)の副反応の発現割合が、1回目76.5% (91/119例)、2回目78.9% (15/19例)であり、主なものは注射部位疼痛であった。また、全身性の副反応の発現割合が、1回目76.5% (91/119例)、2回目57.9% (11/19例)であり、事象は疲労、筋肉痛、頭痛、悪心、発熱であった。発現時期の中央値はいずれも2日以内、持続期間の中央値はいずれも3日以内であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、複製能のない遺伝子組換えヒトアデノウイルス26型ベクターを用いた単価ワクチンであり、構造を安定化させたSARS-CoV-2スパイク(S)タンパク質をコードする。コロナウイルスは、ウイルスの表面にあるSタンパク質が宿主細胞のアンジオテンシンⅡ変換酵素(ACE2)に結合することで、細胞に感染する。本剤の接種により、局所的に発現したSタンパク質に対する液性及び細胞性免疫応答が誘導される。^{5)～9)}

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

2.5mL[10バイアル]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(COV3001試験) (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.3、2.7.6.7、2.5.4)
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(COV3009試験) (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.9)
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験(COV1002試験) (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.2、2.7.6.6)
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験(COV1001試験) (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.1、2.7.6.5、2.5.4)
- 5) Bos R, et al. : NPJ Vaccines. 2020 ; 5 : 91 : 1-11
- 6) 社内資料：TOX14369(2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2)
- 7) Tostanoski LH, et al. : Nat Med. 2020 ; 26(11) : 1694-700
- 8) van der Lubbe JEM, et al. : bioRxiv. 2021 ; doi : 10.1101/2021.01.08.425915.
- 9) Mercado NB, et al. : Nature. 2020 ; 586(7830) : 583-8

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 ジェコビデン製品情報コールセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-011-170
<https://www.janssenpro.jp>

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

目次

1.	添付文書（案）	2
2.	添付文書（案）の設定根拠	6
2.1	効能・効果の設定根拠	6
2.1.1	効能又は効果（案）	6
2.1.2	効能又は効果に関連する注意（案）	6
2.1.3	効能又は効果（案）の設定根拠	6
2.1.4	効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠	7
2.2	用法・用量の設定根拠	7
2.2.1	用法及び用量（案）	7
2.2.2	用法及び用量に関連する注意（案）	8
2.2.3	用法及び用量（案）の設定根拠	8
2.2.4	用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠	8
2.3	使用上の注意の設定根拠	10

表一覧

表 1.8.2-1	使用上の注意（案）及びその設定根拠	10
-----------	-------------------------	----

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

貯法：2～8℃で保存
有効期間：7ヵ月

ウイルスワクチン類

劇薬、処方箋医薬品^(注)

承認番号

販売開始

生物学的製剤基準 コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン(案)

ダイチロナ[®]筋注

(1価：起源株)

DAICHIRONA[®] FOR INTRAMUSCULAR INJECTION
(Monovalent：Original)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質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。

3.2 組成

販売名	有効成分	添加剤
		1バイアル中
ダイチロナ筋注	ウフレンメラン 150.0μg/1.5mL	(7R,9Z,26Z,29R)-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-ジイルジアセテート(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-ジミリスチル- <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

3.3 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ダイチロナ筋注	白濁した液	6.5～7.5	1.0～1.4

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

追加免疫として、1回0.6mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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18歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.3 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6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。
[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照]
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]
 - 9.1.1 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]
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.3 参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.3 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。
- 9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。
- 9.7 小児等
18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副反応

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

- 11.1 重大な副反応
- 11.1.1 ショック(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]
- 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(93.1%)、熱感(45.0%)、腫脹、紅斑、そう痒感、硬結	遅発性反応 ^{注)} (紅斑、腫脹、そう痒感、熱感、硬結、疼痛)	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(41.6%)		傾眠、感覚鈍麻
消化器			嘔吐・嘔気、下痢
皮膚		発疹	そう痒症
筋・骨格系	筋肉痛		関節痛、背部痛
その他	倦怠感(60.2%)、発熱(40.3%)	腋窩痛	悪寒

注) 接種後7日目以降にあらわれることがある。

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。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 海外において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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²⁾。[8.6、11.1.2 参照]
- 15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されている。

17. 臨床成績

- 17.1 有効性及び安全性に関する試験
- 17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験
- トジナメラン又は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ワクチンの初回免疫を完了後6ヵ月以上経過した18歳以上の成人及び高齢者を対象に、トジナメラン初回免疫完了者には本剤60μg又はトジナメラン30μg、エラソメラン初回免疫完了者には本剤60μg又はエラソメラン50μgを追加接種したときの免疫原性及び安全性を検討した。トジナメラン初回免疫完了者209例(本剤群：140例、トジナメラン群：69例)及びエラソメラン初回免疫完了者212例(本剤群：142例、エラソメラン群：70例)を対象としてSARS-CoV-2血清中和抗体価を評価した結果、追加接種4週間後のGMFR比の両側97.5%信頼区間の下限がいずれも非劣性マージンを上回り、本剤のトジナメラン及びエラソメランに対する非劣性が検証された³⁾。

トジナメラン初回免疫完了者

	評価 例数 ^{a)}	血清中和抗体価			中和抗体応答率 ^{b)、d)}	
		GMT ^{b)}	GMFR	GMFR比 ^{c)}	応答 例数	%
		[95%信頼区間]	[95%信頼区間]	[97.5%信頼区間]		[95%信頼区間]
本剤群	137	1345.327 [1153.683～ 1568.806]	58,690 [49,643～ 69,386]	1.464 [1.112～ 1.927]	133	97.1 [92.7～ 99.2]
トジナ メラン 群	66	951.373 [768.559～ 1177.672]	38,044 [29,704～ 48,726]		65	98.5 [91.8～ 100.0]

エラソメラン初回免疫完了者

	評価 例数 ^{a)}	血清中和抗体価			中和抗体応答率 ^{b), d)}	
		GMT ^{b)} [95%信頼区間]	GMFR [95%信頼区間]	GMFR比 ^{c)} [97.5%信頼区間]	応答 例数	% [95%信頼区間]
本剤群	136	2078.015 [1795.209~ 2405.372]	36.074 [29.292~ 44.426]	1.772 [1.335~ 2.353]	129	94.9 [89.7~ 97.9]
エラソ メラン 群	69	1096.038 [878.747~ 1367.058]	25.402 [19.163~ 33.671]		64	92.8 [83.9~ 97.6]

GMT：幾何平均抗体価、GMFR：幾何平均上昇倍率

a) 追加接種4週間後の評価例数

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) 非劣性マージン：GMFR比(本剤群/トジナメラン群又は本剤群/エラソメラン群)の両側97.5%信頼区間下限>0.67

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

安全性は、18歳以上の成人及び高齢者4,743例(トジナメラン初回免疫完了者2,433例[本剤群：1,604例、トジナメラン群：829例]及びエラソメラン初回免疫完了者2,310例[本剤群：1,525例、エラソメラン群：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。本剤群全体で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)は次のとおりであった。本剤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⁴⁾。[7.4 参照]

トジナメラン初回免疫完了者

	本剤群			トジナメラン群		
	評価 例数	発現例数(%) 全体 重度 ^{a)}		評価 例数	発現例数(%) 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)

エラソメラン初回免疫完了者

	本剤群			エラソメラン群		
	評価 例数	発現例数(%) 全体 重度 ^{a)}		評価 例数	発現例数(%) 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) 日常生活を妨げる程度

b) 37.5℃以上、39℃以上又は日常生活を妨げる程度を重度とした。

c) 日常生活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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA(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のスパイクタンパク質の受容体結合ドメインが一過性に発現する。発現した受容体結合ドメイン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。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 現在国内で実施中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

1.5mL 2バイアル

23. 主要文献

- 1) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 2) 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)資料
- 3) 社内資料：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)(202x年x月xx日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：DS5670-146試験全体の安全性評価結果

24. 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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 効能又は効果（案）

SARS-CoV-2 による感染症の予防

2.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

2.1.3 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は、新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）のスパイク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RNA ワクチンである。

本剤の効能又は効果は、SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の2回投与完了者（以下、初回免疫完了者）を対象として本剤による追加免疫効果を検討した第 I/II/III 相試験（DS5670-146 試験、以下 146 試験）の成績に基づき設定した。146 試験では、「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」に準じて、免疫ブリッジングを活用し、SARS-CoV-2 血清中和抗体価を主な有効性の指標として評価した。

146 試験は、2つのパートで構成し、Part 1 で本剤追加免疫時の推奨用量を決定した後、Part 2 で本剤追加免疫 4 週間後の SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価が対照薬（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注、以下同じ）と比較して非劣性であることを検証するデザインとした。Part 1 は用量漸増パート及び並行比較パートで構成し、用量漸増パートでは各用量コホート（10 µg、30 µg、60 µg）で治験薬投与から 72 時間後までの安全性を確認し、並行比較パートでは、SARS-CoV-2 ワクチンであるコミナティ筋注又はスパイクバックス筋注を対照として、SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価を指標として本剤 10 µg、30 µg、又は 60 µg の追加免疫の有効性及び安全性を評価し、推奨用量を検討した。並行比較パートの結果、初回免疫ワクチンの種類や成人又は高齢者に関わらず、いずれの群でも SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価の上昇が確認された。主要評価項目である治験薬投与 4 週間後（Day 29）の幾何平均上昇倍率（geometric mean fold rise: GMFR）は、本剤投与群の中では 60 µg 群で最も大きく、対照群（コミナティ筋注群又はスパイクバックス筋注群、以下同じ）の GMFR を上回った。幾何平均抗体価（geometric mean titer: GMT）は、初回免疫ワクチンの種類に関わらず、本剤 30 µg 群及び 60 µg 群で成人、高齢者ともに対照群と同程度か上回った。抗体陽転率はいずれの投与群でも 90%を超える値であった。Part 1 並行比較パートの結果から、初回免疫ワクチンの種類や成人又は高齢者に関わらず、本剤 60 µg の追加免疫によって、対照薬と同程度以上の SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価の上昇が期待された。また、治験薬投与 4 週間後（Day 29）の血中抗

RBD 免疫グロブリン G の幾何平均濃度も、SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価の GMT と同様の傾向であった。

Part 1 の結果から、Part 2 では本剤の用量として 60 µg を選択し、SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の初回免疫完了者に本剤 60 µg を追加接種したときと、対照薬（コミナティ筋注及びスパイクバックス筋注）を追加接種したときの 4 週間後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価を比較した。その結果、本剤群の対照群に対する GMFR 比の 97.5% CI の下限は、初回免疫ワクチンの種類に関わらず、事前に設定した非劣性マージンである 0.67 を上回り、本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。また、治験薬投与 4 週間後までの COVID-19 発症率には、初回免疫ワクチンに関わらず本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

「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」を踏まえると、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、免疫原性の比較によって有効性評価が可能と考えられる。146 試験で本剤 60 µg を追加接種した結果、SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価を指標として、類似の作用機序を持つ既承認ワクチンに対する非劣性が検証されたことから、既承認ワクチンと同様に COVID-19 発症予防効果が期待できる。

また、SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の初回免疫完了者に本剤 60 µg を追加接種したとき、認められた有害事象の多くが軽度又は中等度で一過性のものであり、忍容性に問題はなかった。

以上から、本剤は SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫完了者に対し追加接種することにより COVID-19 の発症予防効果が期待できると考え、本剤の効能又は効果（案）を「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とした。

2.1.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本剤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。

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 用法及び用量（案）

追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

2.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

- 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 18 歳以上の者。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。
- 7.3 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 6 ヶ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。
[17.1.1 参照]

2.2.3 用法及び用量（案）の設定根拠

SARS-CoV-2 ワクチン初回免疫完了者に対する本剤の追加免疫の用法及び用量は、146 試験の Part 1 並行比較パート及び Part 2 の成績に基づき、以下のとおり設定した。

146 試験の Part 1 並行比較パートで SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の初回免疫完了者に本剤 10 µg（0.1 mL）、30 µg（0.3 mL）、又は 60 µg（0.6 mL）を筋肉内接種したとき、成人、高齢者ともに、治験薬投与 4 週間後（Day 29）の SARS-CoV-2（オリジナル株）血清中和抗体価の GMFR は本剤投与群の中では 60 µg 群で最も大きく、対照群の GMFR の値を上回った。GMT は本剤 30 µg 群及び 60 µg 群で成人、高齢者ともに対照群と同程度か上回った。SARS-CoV-2 に罹患すると重症化するリスクの高い集団である高齢者では、GMFR 及び GMT とともに、本剤の用量の増加に伴い値が大きくなる結果であった。抗体陽転率はいずれの投与群でも 90%を超える値であった。以上より、146 試験の Part 2 での本剤の用量として 60 µg を選択した。

146 試験の Part 2 の結果から、SARS-CoV-2 ワクチン（コミナティ筋注又はスパイクバックス筋注）の初回免疫完了者に本剤 60 µg を追加接種したときの 4 週間後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価が対照薬（コミナティ筋注及びスパイクバックス筋注）と比較して非劣性であることが検証された。また、サブグループ解析の結果から、様々な背景因子を有する被験者に本剤 60 µg を投与したときの有効性に大きな違いはなく、有効性の観点から 60 µg の用量の妥当性が確認された。60 µg 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。

以上から、本剤の用法及び用量（案）を「追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。」と設定した。

2.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 及び 7.2 に関しては、146 試験が 18 歳以上で、SARS-CoV-2 ワクチンの初回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 に関しては、本剤の追加免疫の有効性及び安全性を検討した 146 試験で、SARS-CoV-2

ワクチンの初回免疫の2回目投与から6ヵ月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 に関しては、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の情報は得られていないことから設定した。

2.3 使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付薬生発 0611 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）、「ワクチン類等の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 12 月 27 日付薬生発 1227 第 7 号）、及び「ワクチン類等の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 12 月 27 日付薬生安発 1227 第 11 号）に則り、本剤の非臨床試験及び臨床試験成績、並びに類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
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	2. 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。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は「予防接種実施規則」に準拠して使用すること。 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照] 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、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. 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」に準拠して使用することから設定した。 8.2 予防接種実施規則に基づき設定した。 8.3 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 類薬では、投与後に重篤なショックやアナフィラキシーが報告されている。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、類薬の記載に準じて設定した。 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おける類薬の記載に準じて設定した。 8.6 本剤の臨床試験では心筋炎又は心膜炎の報告はないが、類薬では投与後に重篤な心筋炎や心膜炎が報告されている。重篤な場合、医学的介入を要し、処置をしない場合は急速に致死的となり得ることから、類薬の記載に準じて設定した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
8.7 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。	8.7 本剤の臨床試験ではギラン・バレー症候群の報告はないが、類薬では投与後にギラン・バレー症候群が報告されている。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、類薬の記載に準じて設定した。
9. 特定の背景を有する者に関する注意 9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照] 9.1.1 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] 9.2 腎機能障害を有する者 接種要注意者である。[9.1.3 参照] 9.3 肝機能障害を有する者 接種要注意者である。[9.1.3 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。 9.6 授乳婦 予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。 9.7 小児等 18 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 接種に当たっては、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。	9. 9.1、9.2、9.3 「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。 9.5、9.6 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、妊婦又は授乳婦の参加は不適格としており、妊娠及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていないため設定した。 9.7 本剤は 18 歳未満を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。 9.8 高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/5）

使用上の注意（案）				設定根拠
11. 副反応 次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。				11
11.1 重大な副反応				11.1
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]				11.1.1 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。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、類薬の記載に準じて設定した。
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]				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、類薬では投与後に重篤な心筋炎や心膜炎が報告されている。重篤な場合、医学的介入を要し、処置をしない場合は急速に致死的となり得ることから、類薬の記載に準じて設定した。
11.2 その他の副反応				11.2 国内第 I/II/III 相試験（146 試験）の成績に基づき設定した。
	10%以上	1～10%未満	1%未満	
局所 症状 （注射 部位）	疼痛 （93.1%）、熱 感（45.0%）、 腫脹、紅斑、 そう痒感、硬 結	遅発性反応 ^{注）} （紅斑、腫 脹、そう痒 感、熱感、硬 結、疼痛）	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 （41.6%）		傾眠、感覚鈍 麻	
消化器			嘔吐・嘔気、 下痢	
皮膚		発疹	そう痒症	
筋・骨 格系	筋肉痛		関節痛、背部 痛	
その他	倦怠感 （60.2%）、発 熱（40.3%）	腋窩痛	悪寒	

注）接種後 7 日目以降にあらわれることがある。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（4/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14 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。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（5/5）

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 海外において、コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[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²⁾。[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。	15 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。

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称（JAN）は、ウフレンメラン（Ufrenmeran）と決定され、「医薬品の一般的名称について」（令和 5 年 4 月 28 日付、薬生薬審発 0428 第 7 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は Recommended INN List 89（WHO Drug Information, Vol. 37, No. 1, p219, 2023）に ufrenmeran として掲載された。

なお、生物学的製剤基準における予定基準名は、「コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン」である。

JAN:	日本名	ウフレンメラン
	英 名	Ufrenmeran

INN:	ufrenmeran
------	------------

添付資料

- 1) 医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0428 第 7 号（令和 5 年 4 月 28 日）。
- 2) Recommended INN: List 89, WHO Drug Information, 2023;37(1):219.

化学名・別名	名称：ウフレンメラン ウフレンメランは新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）（起源株: Wuhan-Hu-1）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）をコードする messenger RNA（mRNA）である。ウフレンメランは 5'-キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全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。
構 造 式	核酸配列 <pre> GAGGAGACCC AAGCUACAUU UGCUUCUGAC ACAACUGUGU UCACUAGCAA 50 CCUCAAACAG ACACCGCCAC CAUGUUCGUG UUCUGGUGC UGCUGCCCU 100 GGUGAGCAGC AGAGUGCAGC CCACCGAGAG CAUCGUGCGG UCCCCAACA 150 UCACCAACCU GUGCCCUUC GGCAGGUGU UCAACGCCAC CAGAUUCGCC 200 AGCGUGUACG CCUGGAACCG GAAGCGGAUC AGCAACUGCG UGGCCGACUA 250 CAGCGUGCUG UACAACAGCG CCAGCUUCAG CACCUUCAAG UGCUACGGCG 300 UGAGCCCCAC CAAGCUGAAC GACCUGUGCU UCACCAACGU GUACGCCGAC 350 AGCUUCGUGA UCAGAGGCGA CGAAGUGCGG CAGAUCGCCC CCGGACAGAC 400 AGGCAAGAUC GCCGACUACA ACUACAAGCU GCCCGACGAC UUCACCGGCU 450 GCGUGAUCGC CUGGAACAGC AACAACCUGG ACAGCAAAGU CGGCGGCAAC 500 UACAACUACC UGUACCGGCU GUUCCGGAAG UCCAACCUGA AGCCCUUCGA 550 GCGGGACAUC AGCACCGAGA UCUACCAGGC CGGCAGCACC CCCUGCAACG 600 GCGUGGAAGG CUUCAACUGC UACUUCCAC UGCAGAGCUA CGGCUUCCAG 650 CCCACAAACG GCGUGGGCUA CCAGCCCUAC AGAGUGGUGG UGCUGAGCUU 700 CGAGCUGCUG CACGCCCCCG CCACAGUGUG CGGCCCAAG AAAAGCACCA 750 ACCUUGUCAA GAACAAUUGC GUGAACUUCU GAGCUCGCUU UCUUGCUGUC 800 CAAUUUCUAU UAAAGGUUCC UUUGUCCCU AAGUCCAACU ACUAAACUGG 850 GGGAUAUUAU GAAGGGCCUU GAGCAUCUGG AUUCUGCCUA AUAAAAACA 900 UUUAUUUUA UUGCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 950 AAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 1000 AAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAA </pre> 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'-キャップ構造部分
効 能 ・ 効 果	SARS-CoV-2 による感染症の予防
用 法 ・ 用 量	追加免疫として、1 回 0.6 mL を筋肉内に接種する。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

劇 薬 等 の 指 定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ウフレンメラン 製剤：ダイチロナ筋注 (1 バイアル中ウフレンメラン 150.0 μg 含有)					
毒 性	ウフレンメランを脂質ナノ粒子に封入した製剤である DS-5670a を用いた試験結果を以下に示す。DS-5670a の投与量は、ウフレンメラン（mRNA）換算量で示している。 単回投与毒性：急性毒性の評価は反復投与毒性試験の初回投与後に行った。					
	動物種	投与経路	投与量 (μg/body)	概略の致死量 (μg/body)		
	ラット	筋肉内	0, 5, 15, 50	>50		
	カニクイザル	筋肉内	0, 10, 30, 100	>100		
	反復投与毒性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/body)	無毒性量 (μg/body)	毒性所見
ラット	4 週間（1 回／ 2 週、計 3 回）	筋肉内	0, 5, 15, 50	50	なし	
カニクイザル	4 週間（1 回／ 2 週、計 3 回）	筋肉内	0, 10, 30, 100	100	なし	
副 作 用	第 I/II/III 相試験（DS5670-146 試験）Part1 及び Part2 の DS-5670a 60 μg 群で発現した副反応 副反応発現率 3038 例／3129 例（97.1%） 副反応の種類 例数 注射部位疼痛 2913 例 倦怠感 1885 例 注射部位熱感 1409 例 頭痛 1303 例 発熱 1261 例 等					
会 社	第一三共株式会社 製造販売元 第一三共バイオテック株式会社 原体・製剤：製造					

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原葉							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.1.1 名称 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.1.2 構造 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.1.2 構造 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.1.3 一般特性 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.1.3 一般特性 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2 製造 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.1 製造業者 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.1 製造業者 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2.3 原材料の管理 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.3 原材料の管理 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							評価
3.2.S.3 特性 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (MAFB-7566a、第一三共バイオ テック株式会社)						評価
3.2.S.3.2 不純物 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.3.2	不純物 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)						評価
3.2.S.4 原薬の管理 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株 式会社)						評価
3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.2-1	試験方法 (分析方法) (MAFB-7566a、第一三共バイオテック 株式会社)						評価
3.2.S.4.2-2	確認試験 (1) 配列確認のSOP		20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.2-3	確認試験 (2) 泳動時間確認のSOP		20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.2-4	5'-キャップ化率のSOP		20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.3-1	試験方法 (分析方法) のバリデーション (MAFB-7566a、第一 三共バイオテック株式会社)						評価
3.2.S.4.3-2	MAFB-7566a の確認試験法(1) (PCR 法及び 電気泳動法による配列確認) の分析法バリデーション		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.3-3	MAFB-7566a の電気泳動による確認試験 (2) : 泳動時間確認及び純度試験 (1) : mRNA 純度の分析 法バリデーション		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.3-4	MAFB-7566a の法による二本鎖RNA 定量法の分析法バ リデーション		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価
3.2.S.4.3-5	MAFB-7566a の液体クロマトグラフィーによる5'-キャップ化 率定量法 (2) の分析法バリデーション		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	第一三共株式 会社	国内	—	評価

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2.S.4.3-6	MAFB-7566a の [REDACTED] に よるポリ A 鎖長分布測定法の分析法バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.S.4.3-7	MAFB-7566a のBCA 法による残留タンパク質定量法の分析法 バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.S.4.3-8	MAFB-7566a の紫外可視吸光度測定法による定量法の分析法 バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.S.4.4 ロット分析 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.4	ロット分析 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会 社)						評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (MAFB-7566a、第一三共バイオ テック株式会社)						評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株 式会社)						評価
3.2.S.6 容器及び施栓系 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.6	容器及び施栓系 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式 会社)						評価
3.2.S.6-1	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国外		評価
3.2.S.6-2	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	国外		評価

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2.S.7 安定性 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)						評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)						評価
3.2.S.7.3 安定性データ (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)							
3.2.S.7.3-1	安定性データ (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式会社)						評価
3.2.S.7.3-2	MAFB-7566aの長期保存試験(12ヵ月)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P 製剤 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.1 製剤及び処方 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.1	製剤及び処方 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.3 製造 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.1 製造者 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.1	製造者 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.3.2 製造処方 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.2	製造処方 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 (ダイチロナ筋注、注射剤)							
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.P.4 添加剤の管理 (ダイチロナ筋注、注射剤)							

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.4.6	新規添加剤（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5	製剤の管理（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ダイチロナ筋注、注射剤）						
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5.3-2	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液の電気泳動法による確認試験法（泳動時間確認）及びmRNA 純度試験法の分析法バリデーション		20 年 月 日～ 20 年 月 日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.5.3-3	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液の脂質定量法及び法の分析法バリデーション		20 年 月 日～ 20 年 月 日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.5.3-4	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液のによる封入率試験法及び定量法の分析法バリデーション		20 年 月 日～ 20 年 月 日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.5.3-5	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液の動的光散乱法による粒子径測定法の分析法バリデーション		20 年 月 日～ 20 年 月 日	第一三共株式会 社	国内	—	評価

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2.P.5.3-6	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液の力価試験法の分析法バリ デーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.5.3-7	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液の力価試験法の分析法バリ デーション 訂正通知書		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.5.4	ロット分析（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.5.5	不純物の特性（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.8 安定性（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ダイチロナ筋注、 注射剤）						評価
3.2.P.8.3 安定性データ（ダイチロナ筋注、注射剤）							
3.2.P.8.3-1	安定性データ（ダイチロナ筋注、注射剤）						評価
3.2.P.8.3-2	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液60 µg/0.6 mLの長期保存試 験(9ヵ月)		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共プロ ファーマ株式会 社	国内	—	評価
3.2.P.8.3-3	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液60 µg/0.6 mLの加速試験		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共プロ ファーマ株式会 社	国内	—	評価

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
3.2.P.8.3-4	MAFB-7566a (DS-5670 mRNA) 注射液60 µg/0.6 mLの苛酷試験		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共プロ ファーマ株式会 社	国内	—	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備 (MAFB-7566a、ダイチロナ筋注)							
3.2.A.1.1	製造施設及び設備 (MAFB-7566a、第一三共バイオテック株式 会社)						評価
3.2.A.1.2	製造施設及び設備 (ダイチロナ筋注、注射剤)						評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (MAFB-7566a、ダイチロナ筋注)							
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 (MAFB-7566a、ダイチロナ筋 注)						評価
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3.1	添加剤 (T168-1857a)						評価
3.2.A.3.1-1	「T168-1857a類縁物質測定法」の分析法バリデーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共ケミカ ルフーマ株式 会社	国内	—	評価
3.2.A.3.1-2	「T168-1857a残留溶媒測定法I」の分析法バリデーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共ケミカ ルフーマ株式 会社	国内	—	評価
3.2.A.3.1-3	「T168-1857a残留溶媒測定法II」の分析法バリデーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共ケミカ ルフーマ株式 会社	国内	—	評価
3.2.A.3.2	添加剤 (コレステロール)						評価
3.2.A.3.3	添加剤 (DSPC)						評価
3.2.A.3.3-1	「DSPC類縁物質測定法」の分析法バリデーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共ケミカ ルフーマ株式 会社	国内	—	評価
3.2.A.3.3-2	「DSPC残留溶媒測定法」の分析法バリデーション		2020年1月1日～ 2020年1月1日	第一三共ケミカ ルフーマ株式 会社	国内	—	評価
3.2.A.3.4	添加剤 (PEG2000-DMG)						評価

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
3.2.A.3.4-1	「PEG ₂₀₀₀ -DMG類縁物質測定法」の分析法バリデーション	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共ケミカルファーマ株式会社	国内	—	評価
3.2.A.3.4-2	「PEG ₂₀₀₀ -DMG残留溶媒測定法」の分析法バリデーション	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共ケミカルファーマ株式会社	国内	—	評価

第3部の参考文献一覧

資料番号 (初出番号)	書誌事項
3.3 参考文献	
3.3.1 「2.3 品質に関する概括資料」で引用した参考文献	
3.3.1-1	鮫島達也. 生体高分子の旋光分散と円偏光二色性. 分光研究. 1969;17(6):237-55.
3.3.1-2	Anosova I, Kowal EA, Dunn MR, et al. The structural diversity of artificial genetic polymers. Nucleic Acids Research. 2016;44(3):1007-21.
3.3.2 「3.2 データ又は報告書」で引用した参考文献	
3.3.2-1	Yang H. Establishing Acceptable Limits of Residual DNA. PDA J Pharm Sci and Tech. 2013;67(2):155-63.

第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.2.P	製剤（品名、剤型）
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（品名、剤型）
3.2.R	各極の要求資料

第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Assessment of DS-5670a Immunogenicity in the BALB/c Mouse Model: Statistical Analyses for Serum Neutralizing Activity against SARS-CoV-2	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
4.2.1.1-2	Measurement of Serum Anti-severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Titers via the Microneutralization Assay	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	—	評価
4.2.1.1-3	Assessment of DS-5670a Immunogenicity in the BALB/c mouse model	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	第一三共株式会 社	国内	—	評価
4.2.1.1-4	ラットにおけるDS-5670の免疫原性評価	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	第一三共株式会 社	国内	—	参考
4.2.1.1-5	Assessment of DS-5670 Protective Efficacy against SARS-CoV-2 Infection in Cynomolgus Macaques (non-GLP)	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	—	評価
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Analytical Method Validation to Determine MAFB-7566a in Rat and Monkey Plasma for Kinetic Analysis of DS-5670a by qPCR Assay	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	—	評価
4.2.2.1-2	Analytical Method Validation to Determine MAFB-7566a in Rat Tissues for Biodistribution of DS-5670a by qPCR Assay	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	—	評価
4.2.2.1-3	Validation of LC/MS/MS Methods to Determine T168-1857a and MAEL-7158a in Rat and Monkey Plasma for Kinetic Analysis of DS-5671a	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	—	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Biodistribution of MAFB-7566a in Rats After Single Intramuscular Injection of DS-5670a	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	—	評価

第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
4.2.2.3-2	Excretion of Radioactivity in Urine and Feces and Quantitative Whole-body Autoradiography after Single Intramuscular Administration of Lipid Nanoparticle/mRNA Using [¹⁴ C]T168-1857a to Male Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	—	参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Metabolic Profiling in Injection Site (Muscle) after a Single Intramuscular Administration of [¹⁴ C]T168-1857a to Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	—	参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Intermittent Dose Toxicity Study in Rats Treated Intramuscularly with DS-5670a Once Every 2 Weeks for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.2-2	Intermittent Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Intramuscularly with DS-5670a Once Every 2 Weeks for 4 Weeks Followed by a 4-week Recovery Period		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-5670a		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.3.1-2	In vitro Micronucleus Study of DS-5670a with TK6 Cells		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Study in Bone Marrow of Rats Treated Intramuscularly with DS-5670a		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							

第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別
4.2.3.5.2-1	Study for Effects of DS-5670a Administered Intermittently Intramuscularly on Embryo-Fetal Development and Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Local Tolerance Study in Rabbits Treated by Intermittent Intramuscular Administration with DS-5670a Once Every 2 Weeks for 4 Weeks Followed by a 2-Week Recovery Period		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Bacterial Reverse Mutation Study of T168-1857a		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.7.7-2	In vitro Micronucleus Study of T168-1857a with TK6 Cells		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.7.7-3	Bacterial Reverse Mutation Study of MAEL-7158a		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	—	評価
4.2.3.7.7-4	In vitro Micronucleus Study of MAEL-7158a with TK6 Cells		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	—	評価

第4部の参考文献一覧

資料番号 (初出番号)	書誌事項
4.3 参考文献	
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献	
4.3.2-1	Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2020;117(21):11727-34.
4.3.2-2	Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. <i>Science</i> . 2020;367(6483):1260-3.
4.3.2-3	Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. <i>Nat Med</i> . 2020;26(7):1033-6.
4.3.2-4	Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. <i>Cell</i> . 2020;181(7):1489-501.e15.
4.3.2-5	Kleanthous H, Silverman JM, Makar KW, et al. Scientific rationale for developing potent RBD-based vaccines targeting COVID-19. <i>NPJ Vaccines</i> . 2021;6:128.
4.3.2-6	Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, et al. Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. <i>Vaccines</i> 2019;7(4):122.
4.3.2-7	Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. <i>PLoS ONE</i> 2012;7(4):e35421.
4.3.2-8	Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. <i>Vaccine</i> 2020;38(31):4783-91.
4.3.2-9	Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. <i>Science</i> 2020;368(6494):1012-5.
4.3.2-10	Singh DK, Singh B, Ganatra SR, et al. Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets. <i>Nat Microbiol</i> . 2021;6:73-86.
4.3.2-11	Ballard BE. Biopharmaceutical considerations in subcutaneous and intramuscular drug administration. <i>J Pharm Sci</i> . 1968;57(3):357-78.
4.3.2-12	Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. <i>Int J Pharm</i> . 2021;601:120586.
4.3.2-13	Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics-developing a new class of drugs. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2014;13(10):759-80.
4.3.2-14	Sharova LV, Sharov AA, Nedorezov T, et al. Database for mRNA half-life of 19977 genes obtained by DNA microarray analysis of pluripotent and differentiating mouse embryonic stem cells. <i>DNA Res</i> . 2009;16(1):45-58.
4.3.2-15	Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, et al. Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines. <i>Pharmaceutics</i> . 2020;12(2):102.
4.3.2-16	Webstar R, Didier E, Harris, P, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2007;35(1):9-16.
4.3.2-17	Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, et al. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? <i>Drug Discov Today</i> . 2014;19(10):1623-31.
4.3.2-18	Prahl M, Golan Y, Cassidy AG, et al. Evaluation of transplacental transfer of mRNA vaccine products and functional antibodies during pregnancy and infancy. <i>Nat Commun</i> . 2022;13(1):4422.
4.3.2-19	Hanna N, Heffes-Doon A, Lin X, et al. Detection of messenger RNA COVID-19 vaccines in human breast milk. <i>JAMA Pediatr</i> . 2022;176(12):1268-70.
4.3.2-20	Golan Y, Prahl M, Cassidy AG, et al. COVID-19 mRNA vaccination in lactation: Assessment of adverse events and vaccine related antibodies in mother-infant dyads. <i>Front Immunol</i> . 2021;12:777103.
4.3.2-21	高田寛治. 改訂 薬物動態学—基礎と応用. 薬事時報社; 1995. p330-3.

第4部の参考文献一覧

資料番号 (初出番号)	書誌事項
4.3.2-22	Koshimichi H, Ito K, Hisaka A, et al. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2011;39(12):2370-80.
4.3.2-23	Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, et al. Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. <i>Pharm Res.</i> 2015;32(8):2527-37.
4.3.2-24	社団法人 愛知県薬剤師会 妊婦・授乳婦医薬品適正使用推進研究班. 「妊娠・授乳と薬」 対応基本手引き(改訂2版). 2012年12月改訂.

SARS-CoV-2 mRNA

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2	試験報告書
4.2.1	薬理試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3	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
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.3	参考文献
4.3.1	「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別	電子デー タの提出
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2-1	臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Analytical method validation to determine DS-5670 mRNA (MAFB-7566a) in human plasma by qPCR assay		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-2	Validation of LC-MS/MS Methods to Determine T168-1857a and MAEL-7158a in Human Plasma		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-3	Validation of ELISA Methods to Detect Anti-PEG Antibody in Human Plasma Using Commercially Available ELISA Kits		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-4	Validation Report for Microneutralization CPE-based Assay for SARS-CoV-2		2020年11月1日～ 2020年11月1日		海外	—	—	—
5.3.1.4-5	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (total IgG) in Human Serum by Ligand Binding Assay		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-6	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (total IgG) in Human Serum by Ligand Binding Assay, Amendment-2		2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-7	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG1) in Human Serum by Ligand Binding Assay		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別	電子デー タの提出
5.3.1.4-8	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG2) in Human Serum by Ligand Binding Assay		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-9	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG2) in Human Serum by Ligand Binding Assay, Amendment-2		2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-10	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG3) in Human Serum by Ligand Binding Assay		2020年11月1日～ 2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-11	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG3) in Human Serum by Ligand Binding Assay, Amendment-2		2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-12	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG4) in Human Serum by Ligand Binding Assay		2020年11月1日 ～2020年11月1日		国内	—	—	—
5.3.1.4-13	Validation for Determination of Anti-RBD Antibodies (IgG4) in Human Serum by Ligand Binding Assay, Amendment-2		2020年11月1日		国内	—	—	—

1.12 添付資料一覧

SARS-CoV-2 mRNA

ダイチロナ筋注

第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別	電子デー タの提出
5.3.1.4-14			2021年1月1日		海外	—	—	—
5.3.1.4-15	Data Report: Calibration of Microneutralization CPE-based Assay for SARS-CoV-2 by 1st WHO International Standard 20/136 (NIBSC)		2021年1月1日～ 2021年1月1日		海外	—	—	—
5.3.1.4-16	Determination of Anti-RBD Antibodies (Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4) in Human Serum by Ligand Binding Assay "135 Samples Obtained from COVID-19 Vaccinees"		2021年1月1日～ 2021年1月1日		国内	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A Phase 1/2 study to assess the safety, immunogenicity, and recommended dose of DS-5670a in Japanese healthy adults and elderly subjects	第一三共株式会社	2021年3月15日～ 2021年1月1日		国内	—	参考	無
5.3.5.1-2	既承認SARS-CoV-2ワクチンの初回接種完了者を対象としたDS-5670aによる追加免疫効果を検討する第I/II/III相、無作為化、実薬対照、評価者盲検試験		2022年1月31日～ 2021年1月1日		国内	—	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書								

第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	掲載誌	評価／参 考の別	電子デー タの提出
5.3.5.2-1	DS-5670a 第II相試験 —日本人健康成人を対象としたDS-5670aの安全性、 免疫原性、及び推奨用量の検討—	██████████	2021年11月8日～ 20██年██月██日	██████████	国内	—	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	DS5670-146試験CTD用安全性解析					—	—	—
5.3.5.3-2	DS5670-A-J101試験CTD用解析					—	—	—
5.3.5.3-3	DS5670-116試験CTD用解析					—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表								
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表					—	—	—
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧								
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					—	—	—
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧								
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					—	—	—
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧								
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					—	—	—
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図								
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					—	—	—

第5部の参考文献一覧

資料番号 (初出番号)	書誌事項
5.4 参考文献	
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献	
5.4.1-1	Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2016;12(9):2351-6.
5.4.1-2	Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. <i>Nat Med.</i> 2020;26(7):1033-6.
5.4.1-3	Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(5):403-16.
5.4.1-4	Bolles M, Deming D, Long K, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. <i>J Virol.</i> 2011;85(23):12201-15.
5.4.1-5	Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 neutralization with BNT162b2 vaccine dose 3. <i>N Engl J Med.</i> 2021;385(17):1627-9.
5.4.1-6	Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial. <i>Science.</i> 2022;375(6576):43-50.
5.4.1-7	Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. <i>Cell.</i> 2020;181(7):1489-501.e15.
5.4.1-8	Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. <i>Nat Med.</i> 2021;27(7):1205-11.
5.4.1-9	Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(13):1199-207.
5.4.1-10	Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(27):2603-15.
5.4.1-11	Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2020;117(21):11727-34.
5.4.1-12	Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance - VISION Network, 10 States, August 2021 - January 2022. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2022;71(4):139-45.
5.4.1-13	Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(25):2439-50.
5.4.1-14	Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. <i>Science.</i> 2020;367(6483):1260-3.
5.4.1-15	Wu K, Choi A, Koch M, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. <i>medRxiv.</i> 2021 May 6. doi: 10.1101/2021.05.05.21256716
5.4.1-16	Zunyou W, Jennifer MM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. <i>JAMA.</i> 2020;323(13):1239-42.
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献	
5.4.1-1	Chen S, Tam YY, Lin PJ, et al. Development of lipid nanoparticle formulations of siRNA for hepatocyte gene silencing following subcutaneous administration. <i>J Control Release.</i> 2014;196:106-12.
5.4.1-2	Jiang H, Wang Q, Sun X. Lymph node targeting strategies to improve vaccination efficacy. <i>J Control Release.</i> 2017;267:47-56.

第5部の参考文献一覧

資料番号 (初出番号)	書誌事項
5.4.1-3	Nakamura T, Kawai M, Sato Y, et al. The effect of size and charge of lipid nanoparticles prepared by microfluidic mixing on their lymph node transitivity and distribution. Mol Pharm. 2020;17(3):944-53.
5.4.1-4	Oussoren C, Zuidema J, Crommelin DJ, et al. Lymphatic uptake and biodistribution of liposomes after subcutaneous injection. II. Influence of liposomal size, lipid composition and lipid dose. Biochim Biophys Acta. 1997;1328(2):261-72.
5.4.1-5	Wu, Z, Li, T. Nanoparticle-Mediated Cytoplasmic Delivery of Messenger RNA Vaccines: Challenges and Future Perspectives. Pharm Res. 2021;38(3):473-8.
5.4.1-6	清水太郎, 石田竜弘. Poly (ethylene glycol) に対する抗体の特性, 評価, 抑制. Drug Delivery Syst. 2016;31(4):300-7.

SARS-CoV-2 mRNA

第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書