

2021年4月26日時点、本邦での感染者数は564,211例、死亡者数は9,969例である。これに加え、空港・海港検疫で2,637例の感染及び3例の死亡、チャーター便による海外からの帰国者で15例の感染が報告されている¹²⁾。

COVID-19の初期症状は、インフルエンザや感冒に似ており、発症初期に判別することは困難である。SARS-CoV-2曝露から発症までの潜伏期間は1～14日間であり、通常は5日程度で発症することが多い¹³⁾。発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしている。発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多く、多くの患者に認められ、約80%の患者は軽症のまま1週間程度で治癒するが、約20%は肺炎症状が増悪し、約5%は人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至り、2～3%が致命的な経過をたどる（JAMA 2020; 323: 1239-42）。また、感染・伝播性、抗原性が変化した変異株の存在も指摘されている¹⁴⁾。2021年4月23日時点において本邦でベクルリー点滴静注液100mg及び同点滴静注用100mgが「SARS-CoV-2による感染症」、オルミエント錠2mg及び同錠4mgが「SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」の治療薬として承認されており、デキサメタゾン（既承認の効能・効果の範囲で使用可能であるが、これらの治療を行っても、本邦の感染者、重症者及び死亡者の報告数は増加が続いており、医療体制のひっ迫も問題となっている。そのため、感染拡大対策として、SARS-CoV-2 ワクチンによる COVID-19 の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められている。

2021年4月時点で、本邦では「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンとして、コミナティ筋注（ファイザー株式会社）が承認されているものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う需要と供給量のバランス及び安定供給の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

Moderna TX, Inc.は、以前より、ヒトサイトメガロウイルス（Vaccine 2018; 36: 1689-99）、インフルエンザウイルス（Front. Immunol 2017; 8: 1539）、ジカウイルス（Cell 2017; 168: 1114-25）等に対する mRNA ワクチン開発を手がけ、これらのワクチンのプラットフォームを構築していた。mRNA ワクチンのプラットフォームは、ウイルスタンパク質をコードした mRNA を、脂質ナノ粒子（LNP）を用いたデリバリーシステムにより生体内の細胞に取り込ませ、mRNA から翻訳されたウイルスタンパク質抗原を細胞表面に発現させるという原理に基づいている。細胞内へ取り込まれた mRNA は核には入らず、ゲノムと相互作用せずに、一過性にタンパク質を発現させ（Med Sci Monit 2020; 26: e924700）、体内のリボヌクレアーゼにより分解される。本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質を効率的に翻訳するために塩基配列が最適化された mRNA を有効成分とし、mRNA が LNP に封入されたワクチンである。本剤は、mRNA ワクチンのプラットフォームを利用し、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として、Moderna TX, Inc.により2020年1月より迅速に開発が進められた。海外臨床試験は第Ⅰ相試験（20-0003 試験）、第Ⅱa 相試験（mRNA-1273-P201 試験）及び第Ⅲ相試験（mRNA-1273-P301 試験）がそれぞれ2020年3月、5月及び7月より、国内臨床試験（TAK-919-1501 試験）は2021年1月より開始され、2021年4月末日時点でいずれも試験継続中である。

¹²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1（最終確認日：2021年4月26日）

¹³⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>（最終確認日：2021年4月22日）

¹⁴⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10280-covid19-41.html>（最終確認日：2021年4月26日）

海外 mRNA-1273-P301 試験における中間解析の有効性（COVID-19 発症予防効果）及び安全性データに基づき、COVID-19 の予防に対して、米国では 2020 年 12 月 18 日に Emergency Use Authorization を得ており、欧州では 2021 年 1 月 6 日に条件付き承認がなされた。

今般、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られたこと、欧州において条件付き承認がなされたこと、本邦では免疫原性及び安全性を評価する国内 TAK-919-1501 試験が実施中であったこと等から、2021 年 3 月 5 日に武田薬品工業株式会社により本邦での製造販売承認申請がなされた。なお、国内 TAK-919-1501 試験の一部の試験結果は本承認審査中に提出された。

本報告書は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 4 月 1 日付け薬生薬審発 0401 第 2 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤（mRNA-1273 製剤）は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする mRNA（CX-024414）を LNP（脂質混合物）に封入したワクチンである。原薬である CX-024414、4 種類の脂質成分（SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG）から成る脂質混合物及びこれらを混合して製する mRNA-1273 LNP が、Lonza AG により MF（MF 登録番号 303MF10038）に登録されている。新薬情報提供時に置き換え

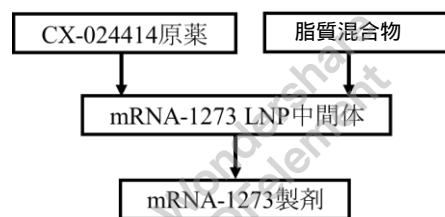


図 1 mRNA-1273 製剤の製造工程の概要

なお、承認申請時は、mRNA-1273 LNP が原薬として位置付けられていたが、審査の過程で、CX-024414 が原薬とされた（2.R.1 参照）。

2.1 原薬（CX-024414）

原薬である CX-024414 は、SARS-CoV-2（Wuhan-Hu-1 株由来）の完全長 S タンパク質をコードする mRNA であり、2 つのアミノ酸置換（K986P 及び V987P）によって S タンパク質が融合前構造に安定化するように設計されている。CX-024414 の RNA 配列には、5' 末端の Cap1 構造及び非翻訳領域、SARS-CoV-2 の融合前安定化 S タンパク質の翻訳領域、3' 末端の非翻訳領域及びポリ A 鎖が含まれる。また、TLR の活性化を回避し、自然免疫応答を減少させるため、UTP の代わりに N1-Me-ΨTP が使用されている。

2.1.1 原薬の特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

項目		試験方法
一次/構造	RNA 配列	塩基配列解析（サンガー法）、オリゴヌクレオチドマッピング（ XXXXXXXXXX ）、N1-Me-ΨTP の同定（ XXXXXXXXXX ）、次世代シーケンシング
	5'-Cap1 構造	RNase H 処理後、RP-HPLC/ESI MS
	ポリ A 鎖長及び分散度	XXXXXXXXXX
高次構造	三次構造	円偏光二色性
	高次構造	示差走査熱量測定
物理的・化学的性質	吸光係数	UV
生物学的性質	In vitro 翻訳	SDS-PAGE、ウェスタンブロット

原薬の生物学的性質は、mRNA（CX-024414）を無細胞系によりタンパク質に翻訳し、生成物の分子量を SDS-PAGE により確認する *in vitro* 翻訳試験を用いて評価された。また、目的タンパク質と同じ分子量のバンドは SARS-CoV-2 の S タンパク質であることが、ウェスタンブロットにより確認された。

目的物質由来不純物は、低分子量 mRNA、高分子量 mRNA、Cap 変異体、ポリ A 鎖変異体、二本鎖 RNA、点突然変異体、挿入／欠失変異体とされた。低分子量 mRNA、高分子量 mRNA、Cap 変異体及びポリ A 鎖変異体は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

また、製造工程由来不純物は、残留 DNA、残留タンパク質（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 等）、低分子不純物（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 等）、残留溶媒（XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）、残留 XXXXXXXXXX とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、残留タンパク質は工程管理試験により、残留 DNA は原薬の規格及び試験方法により管理される。 新薬情報提供時に置き換え

2.1.2 原薬の製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩基配列）、pH、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物（RP-HPLC）、5'-Cap 付加体率（RP-HPLC）、ポリ A 鎖付加体率及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX（RP-HPLC）、残留 DNA（qPCR）]、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（UV）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、XXXX カ月時点で mRNA 純度の低下及び目的物質由来不純物の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット a)	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20±5℃	なりゆき	XXXXXXXXXX	6 カ月 b)
加速試験	パイロット 3 ロット	5±3℃	なりゆき	XXXX 製バッグ	6 カ月

a) 国内市販予定製剤の製造に用いる原薬と製造所、製造スケール、製造方法等が異なるが、変更前後の品質同等性が確認されている。

b) 24 カ月まで継続予定。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製バッグに入れて $-20\pm5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、6カ月と設定された。

2.2 製剤 (mRNA-1273 製剤)

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (13.5 mL) に、内容量 5 mL あたり原薬 (CX-024414) 1.0 mg を含有する複数回接種用 (1 回 0.5 mL 接種) の懸濁性注射剤である。製剤には、SM-102、コレステロール、DSPC、PEG2000-DMG、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。4 種類の脂質成分 (SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG) から成る **脂質混合物** は、標的細胞への取り込みの最適化、内包した原薬の細胞質基質への送達、核酸分解酵素の侵入防止がなされるよう設計されている。

2.2.2 製剤の製造方法

脂質混合物 及び mRNA-1273 LNP の製造方法は、別添のとおりである。

mRNA-1273 LNP 以降の製剤の製造工程は、mRNA-1273 LNP の希釈、清澄化、無菌ろ過、充てん、凍結・保管、試験からなる。

QbD の手法を利用し、CQA が特定されている (表 3)。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験 (mRNA)	規格及び試験方法
確認試験 (脂質)	規格及び試験方法
mRNA 含量	規格及び試験方法
mRNA 純度	規格及び試験方法
mRNA 不純物	規格及び試験方法
脂質含量	規格及び試験方法
脂質不純物	規格及び試験方法
RNA 封入率	規格及び試験方法
In vitro 翻訳	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
平均粒子径	規格及び試験方法
多分散指数	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
採取容量	規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
無菌	規格及び試験方法

重要工程として、mRNA-1273 LNP の XXXXXXXXXX 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

2.2.3.1 脂質混合物 の管理

脂質混合物 の規格及び試験方法として、XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX が設定されている。

2.2.3.2 mRNA-1273 LNP の管理

mRNA-1273 LNP の管理方法として、含量、性状、確認試験 [mRNA (塩基配列)、SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)、脂質不純物 (RP-HPLC/CAD)]、RNA 封入率、pH、浸透圧、平均粒子径及び多分散指数、エンドトキシン、微生物限度、脂質含量 [SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、定量法 [AEX-HPLC] が設定されている。

2.2.3.3 製剤 (mRNA-1273 製剤) の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [mRNA (塩基配列)、SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)、脂質不純物 (RP-HPLC/CAD)]、RNA 封入率、*in vitro* 翻訳 (SDS-PAGE)、pH、浸透圧、平均粒子径及び多分散指数 (動的光散乱法)、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌、脂質含量 [SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG (RP-HPLC/CAD)]、定量法 [AEX-HPLC] が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤 (mRNA-1273 製剤) で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット a)	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20±5℃	なりゆき	クロロブチル製ゴム栓 及びガラス製バイアル	6 カ月 b,c)

a) 国内市販予定製剤と製造所、製造スケール、製造方法等が異なるが、変更前後の品質同等性が確認されている。

b) 2～8℃で 30 日間及び 8～25℃で 12 時間を含む。なお、製剤に保存剤が含まれていないため、最初に針を刺してから 6 時間後に廃棄する。

c) 24 カ月まで継続予定。

以上より、製剤の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓付きガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、-20±5℃で保存するとき 6 カ月と設定された。

なお、脂質混合物 及び mRNA-1273 LNP の保存期間は、それぞれの長期保存試験 (パイロット 3 ロット) の結果から、いずれも -75±15℃で保存するとき、3 カ月と設定された。 新薬情報提供時に置き換え

2.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の開発期間が短いこと等から、承認申請時及び審査中に提示されたデータや説明は限定的であったが、本剤を速やかに供給する必要性を考慮し、提出された資料に基づき本審査を行った。

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。また、海外市販用製剤で一貫したロット分析結果が得られており、製造所や製造スケールの異なる国内市販予定製剤との品質同等性が確認されていること等も考慮した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 原薬の位置付けについて

本剤の承認申請時及び mRNA-1273 LNP の MF 登録時に、mRNA-1273 LNP が原薬として位置付けられていたことについて、機構は、抗原タンパク質を合成するためのテンプレートは mRNA であり、LNP は体内動態や mRNA の細胞内及び細胞質内への移行等に重要な役割を果たすとされていることから（Pharm Res 2021; 38: 473-8、Front Mol Biosci 2021; 8: 635245）、本剤の有効成分は mRNA（CX-024414）であると考え、原薬の位置づけを変更するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

mRNA は、単体の場合、標的細胞への取り込みが非効率であり、細胞外に残った mRNA は様々な酵素反応により分解されることから、mRNA 単体では活性を示すことができない。一方、LNP は、分解酵素の侵入を防ぐための脂質二重膜を形成し、標的細胞への取り込みを最適化するように設計されており、LNP の ████████ のわずかな変化でも、mRNA の活性を完全に阻害することが観察されている。本剤が生物学的機能を発揮するためには、mRNA と LNP が同時に存在する必要がある、██████ ████████ の組合せが生物活性に重大な影響を及ぼすことを考慮すると、mRNA-1273 LNP を原薬とすることが適切と考える。

機構は、申請者が説明している LNP の機能は、日本薬局方製剤総則における添加剤の使用目的と合致するものであること、ナノテクノロジー応用医薬品の開発に関するリフレクションペーパー¹⁵⁾においても核酸等を有効成分とし、有効成分をナノサイズのキャリアに封入又は結合したものを製剤として取り扱っていること等からも、本剤の有効成分は、mRNA-1273 LNP ではなく mRNA（CX-024414）であるとして、適切に対応するよう申請者に求めた。

申請者は、mRNA（CX-024414）を本剤の原薬とすると述べた。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、脂質混合物 及び mRNA-1273 LNP の申請時添付資料は、CTD3.2.P ではなく CTD3.2.S としてそれぞれ作成されていたが、本剤を速やかに供給する必要性を考慮し、本審査において、CTD モジュール 3 の構成については変更を求めなかった。新薬情報提供時に置き換え

2.R.2 原薬の不純物の管理について

申請者は、原薬の純度試験 [mRNA 純度及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)] において、主ピーク（有効成分）の前後に検出される不純物の種類及び当該不純物が mRNA 純度の測定に及ぼす影響について、以下のように説明した。

本試験は、異なるイオン対試薬を含む移動相での勾配溶出により、完全長 mRNA と、異なる長さのヌクレオチドである目的物質由来不純物を分離することができる試験法である。主ピーク直前のピークは ████████ であり、主ピーク直後のピークは ████████ であることが確認されている。これらの不純物は、██████ として検出されることから、██████ を算出することにより、不純物ピークの混入による主ピークへの影響を最小限にすることが可能と考える。

機構は、主ピークから十分に分離したピークによって不純物を管理することが望ましいと考えるが、少なくとも分離の程度の一貫性を担保するために、██████ 等を規定する必要はないか申請者に検討を求め、申請者は、今後検討すると述べた。

¹⁵⁾ ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について（平成 26 年 1 月 10 日付け薬食審査発 0110 第 1 号）、「核酸（siRNA）搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」について（平成 28 年 3 月 28 日付け事務連絡）等