Wondershare PDFelement

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 100 mg 及び同点滴静注用 100 mg が「SARS-CoV-2 による感染症」、オルミエント錠 2 mg 及び同錠 4 mg 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、デキサメタゾンは既承認の効能・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）

Wondershare PDFelement

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

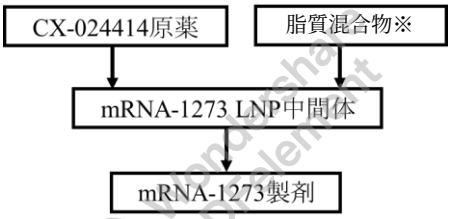

図 1　mRNA-1273 製剤の製造工程の概要

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（[redacted]）、N1-Me-ΨTP の同定（[redacted]）、次世代シークエンス
	5'-Cap1 構造	RNase H 処理後、RP-HPLC/ESI MS
	ポリ A 鎖長及び分散度	[redacted]
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、ウエスタンブロット

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、ウエ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（工程由来不純物A※、工程由来不純物B※、工程由来不純物C※、工程由来不純物D※、工程由来不純物E※等）、低分子不純物（工程由来不純物F※、工程由来不純物G※、工程由来不純物H※、工程由来不純物I※、工程由来不純物J※等）、残留溶媒（工程由来不純物K※及び工程由来不純物L※）、残留[redacted]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[redacted]（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、[redacted]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	[redacted]製バッグ	6 カ月 b)
加速試験	パイロット 3 ロット	5±3℃	なりゆき		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。