

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製バッグに入れて $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 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
<i>In vitro</i> 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 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。

