

### 5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、他の mRNA-LNP 製剤を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験、及び新添加剤 (SM-102 及び PEG2000-DMG) を用いた *in vitro* 試験の結果 (表 9) を踏まえて、本剤の遺伝毒性が評価された。mRNA-1706 を用いた *in vivo* 小核試験では、雄動物のみで、明確な用量反応性のない軽度な小核の増加が認められた。当該所見は、高用量の静脈内投与で認められたものであり、臨床での用量・用法を踏まえると、極めて高い曝露量下での結果と考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。さらに、本剤に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成されること、新添加剤 (SM-102 及び PEG2000-DMG) の *in vitro* 試験における陰性結果も踏まえて、本剤の遺伝毒性のヒトでのリスクは低いと申請者は判断している。

表 9 遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	S9 (処置)	<i>in vivo</i> : 用量 (mg/kg) <i>in vitro</i> : 濃度 (µg/mL)	試験 成績	添付資料 CTD
mRNA-1706 <sup>a)</sup>	<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		単回静脈内投与 雄 : 0 <sup>b)</sup> 、1.3 <sup>c)</sup> 、2.6、5.2 <sup>d)</sup> 雌 : 0 <sup>b)</sup> 、0.6、1.3、2.6 <sup>e)</sup>	陽性	4.2.3.3.2-1
SM-102	<i>in vitro</i>	細菌を用いる 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	+	0、1.58、5、15.8、50、158、500 <sup>f)</sup> 、1581 <sup>f)</sup> 、5000 <sup>f)</sup>	陰性	4.2.3.3.1-1
				(3日間)	0、1.58、5、15.8、50、158、500、1581 <sup>f)</sup> 、5000 <sup>f)</sup>		
	<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞を用いる 試験	ヒト末梢血リンパ球	+	0、163、286、500	陰性	4.2.3.3.1-2
				(4時間)	0、163、286、500 <sup>f)</sup>		
PEG2000-DMG	<i>in vitro</i>	細菌を用いる 遺伝子突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	+	0、50、158、500、1581、5000 <sup>f)</sup>	陰性	4.2.3.3.1-3
				(3日間)	0、50、158、500、1581、5000		
		ほ乳類細胞を用いる 試験	ヒト末梢血リンパ球	+	0、163、286、500	陰性	4.2.3.3.1-4
				(4時間)	0、53.3、93.3、163 <sup>d)</sup> 、286 <sup>g)</sup> 、500 <sup>g)</sup>		
				(4又は24時間)			

a) ジカウイルスワクチン

b) PBS

c) 投与 24 時間後 :  $p \leq 0.001$

d) 投与 24 時間後 :  $p \leq 0.01$ 、投与 48 時間後 :  $p \leq 0.001$

e) 投与 48 時間後、統計学的に有意な小核の増加 ( $p \leq 0.05$ ) がみられたが、背景データの範囲内であった

f) 被験物質の析出あり

g) 24 時間処理後に S9 非存在下で細胞毒性あり

### 5.4 がん原性試験

本剤は臨床での使用が 6 カ月以上継続される医薬品ではないことから、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いて、マウスにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 10）。本剤投与による親動物及び次世代への安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 10 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ( $\mu\text{g RNA/body}$ )	主な所見	無毒性量 ( $\mu\text{g RNA/body}$ )	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	筋肉内	交配前 28 日 ～妊娠 13 日 (4 回 <sup>a)</sup> )	0 <sup>b)</sup> 、100	母動物 100 <sup>c)</sup> ：なし  胚・胎児 100 <sup>c)</sup> ：波状肋骨 <sup>d)</sup>  F1 出生児 100 <sup>c)</sup> ：なし	母動物（一般毒性、 生殖能）：100  胚・胎児：100  F1 出生児：100	4.2.3.5.3-1

a) 交配前 28 及び 14 日、妊娠 1 及び 13 日に、200  $\mu\text{L/site}$  で大腿部に投与

b) 20 mM トリス、8.7% スクロース、17.5mM 酢酸ナトリウム含有水溶液 (pH 7.5)

c) 試験 15 日（交配前 14 日）、妊娠 1、13 及び 21 日（帝王切開時）並びに分娩後 21 日における母動物において S タンパク質特異的抗体産生が確認され、妊娠 21 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において母動物からの S タンパク質特異的抗体移行が認められている

d) 本剤投与群の F1 出生児において波状肋骨の発生頻度増加が認められたが、当該所見は、母動物の一時的な状態悪化に起因する二次的な影響であり、毒性学的意義は低いと判断されている

## 5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1～6）の結果から評価され、投与部位に回復性のある炎症性変化が認められている。

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、現時点において本剤の毒性に特段の懸念はないと判断した。

### 5.R.1 反復投与毒性について

機構は、本剤の反復投与毒性を、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1～6）の試験成績（5.2.2、表 8 参照）で評価可能と考える理由を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1～6）の試験成績で本剤の反復投与毒性が評価可能と考える理由は以下のとおりである。

- ① 本剤と、他の mRNA-LNP 製剤の製造原理、製造工程、製造管理及び品質管理等は同様であること。
- ② LNP に封入した mRNA の生体内分布は LNP の組成に影響されると考えられ（4.R.1 参照）、本剤及び他の mRNA-LNP 製剤に含まれる mRNA は、いずれも分布した器官・組織において抗原タンパク質として翻訳され、同様の免疫応答を惹起すると考えられること。
- ③ 反復筋肉内投与毒性試験で使用された被験物質の品質試験成績から、mRNA の塩基配列以外、本剤と他の mRNA-LNP 製剤は同等と考えられること。

なお、実施中の本剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）では、2021 年 4 月 26 日時点で安全性上の懸念は認められないが、試験終了後、速やかに試験結果を機構に報告する。

機構は、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~4、4.2.3.2-6）において、肝臓及び精嚢への影響が認められることから、本剤接種によるヒトでの安全性を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように、いずれの所見もヒトでのリスクを示唆するものではないと考えると説明した。

#### ① 肝臓への影響について

mRNA-1706 を用いた試験（CTD 4.2.3.2-2）において、肝細胞の単細胞壊死（軽微～軽度）が少数例に認められた。当該所見は、被験物質投与に伴い類洞内に蓄積した炎症細胞に隣接して認められたことから、炎症細胞の蓄積による微小環境の変化によって惹起されたと考えられる。また、mRNA-1706、mRNA-1653、mRNA-1893 及び mRNA-1443 を用いた各試験（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-3~4、4.2.3.2-6）では、肝細胞空胞化の発現頻度増加が認められた。いずれの所見も回復性が認められ、血液生化学的検査において肝臓に関連したパラメータの変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考える。また、本剤接種によるヒトでの安全性について、海外第Ⅲ相試験（mRNA-1273-P301 試験、7.4 参照）では、肝胆道系の有害事象の発現頻度は低値（0.1%以下）であり、本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

#### ② 精嚢への影響について

mRNA-1893 を用いた試験（CTD 4.2.3.2-4）において、精嚢上皮の単細胞壊死（軽微～軽度）が高用量群に認められた。当該所見には回復性が認められ、精嚢以外の生殖器官（精巣、前立腺、精巣上体）の重量及び病理組織学検査結果にも被験物質投与による影響は認められなかった。これらの結果から、当該所見は、被験物質投与によるストレスに起因するものと考えられ（Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614）、毒性学的意義は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の反復筋肉内投与毒性試験（GLP 適用）の結果を確認することは必要であるが、現時点では、本剤の反復投与毒性を、他の mRNA-LNP 製剤を用いた反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~6）の試験成績で評価することは受入れ可能であり、本剤の反復投与毒性に特段の懸念はないと考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

被験者のベースライン時のウイルス感染の評価において、血清中のウイルス遺伝子が RT-PCR 法により、血清中の抗ヌクレオタンパク質抗体が電気化学発光法を用いたイムノアッセイによりそれぞれ測定された。免疫原性の評価において、被験者の血清中の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体が ELISA 法、中和抗体が SARS-CoV-2 臨床分離株（USA-WA1/2020 株）を用いたマイクロ中和法（*in situ* ELISA）（TAK-919-1501 試験、mRNA-1273-P201 試験及び mRNA-1273-P301 試験）及びシュードウイルスを用いたリソフェラーゼアッセイ（20-0003 試験（101 試験））により測定された。また、細胞性免疫の評価において、20-0003 試験の被験者の血液より末梢血単核球が分離され、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞応答が細胞内サイトカイン染色法により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す 4 試験が提出された。

表 11 臨床試験の概要 (評価資料)

実施地域 (実施国)	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の 目的
国内	TAK-919-1501	I / II	20 歳以上の健康人	本剤群：150 例 (20～64 歳 100 例、≥65 歳 50 例) プラセボ群：50 例 (20～64 歳 40 例、≥65 歳 10 例)	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 (米国)	20-0003 (101)	I	18 歳以上の健康人	本剤 25、50、100 μg 群：各群 35 例 (18～55 歳 15 例、56～70 歳 10 例、≥71 歳 10 例) 本剤 250 μg 群：15 例 (18～55 歳)	本剤 25、50、100、250 μg のいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P201	II a	18 歳以上の健康人	本剤 50 μg、100 μg 群：各群 200 例 プラセボ群：200 例 (いずれの群も 18～54 歳 100 例、≥55 歳 100 例)	本剤 50、100 μg 又はプラセボのいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P301	III	18 歳以上	本剤群：15,000 例 プラセボ群：15,000 例	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性

### 7.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : TAK-919-1501 試験、実施期間 2021 年 1 月～継続中 : データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日)

20 歳以上の日本人健康人を対象 (目標例数 : 200 例 (本剤群 150 例、プラセボ群 50 例)) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。なお、被験者、データ収集及び評価担当者は盲検化された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 100 μg 又はプラセボ) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種の許容期間は Day 29～Day 32)、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 200 例 (本剤群 150 例、プラセボ群 50 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種を受け、免疫原性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱<sup>20)</sup> がなく、事前に規定された期間内に採血された検体において評価可能な免疫原性データがある 196 例 (本剤群 147 例、プラセボ群 49 例) が PP 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目である Day 57 (治験薬 2 回目接種後 28 日) の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体価の GMT、1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR 及び抗体陽転率<sup>21)</sup> はそれぞれ、本剤群 (測定例数 147 例) で 813.05 [759.31, 870.60]、1009.25 [865.11, 1177.40] 及び 100% [97.5, 100.0]、プラセボ群 (49 例) で 0.60 [0.53, 0.68]、0.90 [0.83, 0.98] 及び 2.0% [0.1, 10.9] であった。なお、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価 (SARS-CoV-2 を用いたマイクロ中和法) は副次評価項目とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象<sup>22)</sup> の重症度は、予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス (Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials., 2007 年 9 月)<sup>23)</sup> を一部改訂して

<sup>20)</sup> 治験実施計画書に記載された禁止薬を使用した場合、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染が確認された場合、及び Day 57 の免疫原性評価のための採血がない場合

<sup>21)</sup> 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

<sup>22)</sup> すべての有害事象は MedDRA Version 24.0 を用いてコード化された

<sup>23)</sup> <https://www.fda.gov/media/73679/download> (最終確認日 : 2021年4月23日)

評価された。

- 以下の特定有害事象：治験薬各回接種後 7 日まで（Day 1～Day 7 及び Day 29～Day 35）
  - 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹、硬結、及びリンパ節症<sup>24)</sup>
  - 全身性：頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、及び発熱
- 非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日まで（Day 1～Day 28、Day 29～Day 56）
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで（Day 1～Day 394）

治験薬各回接種後 7 日までに発現した特定有害事象を表 12 に示す。

**表 12 治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象（国内 1501 試験：安全性解析対象集団）**

	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 (%)
<b>局所性（注射部位）の特定有害事象</b>				
すべて	129 (86.0)	5 (10.0)	125 (85.0)	3 ( 6.0)
疼痛	124 (82.7)	3 ( 6.0)	125 (85.0)	1 ( 2.0)
紅斑・発赤	3 ( 2.0)	0	26 (17.7)	0
腫脹	16 (10.7)	0	24 (16.3)	0
硬結	9 ( 6.0)	0	19 (12.9)	0
リンパ節症 <sup>a)</sup>	17 (11.3)	2 ( 4.0)	15 (10.2)	3 ( 6.0)
<b>全身性の特定有害事象</b>				
すべて	71 (47.3)	9 (18.0)	121 (82.3)	10 (20.0)
頭痛	20 (13.3)	0	70 (47.6)	5 (10.0)
疲労	28 (18.7)	5 (10.0)	93 (63.3)	4 ( 8.0)
筋肉痛	56 (37.3)	2 ( 4.0)	73 (49.7)	5 (10.0)
関節痛	12 ( 8.0)	0	47 (32.0)	0
悪心・嘔吐	1 ( 0.7)	0	6 ( 4.1)	0
悪寒	8 ( 5.3)	1 ( 2.0)	74 (50.3)	0
発熱 <sup>b)</sup>	3 ( 2.0)	1 ( 2.0)	59 (40.1)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬各回接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及び副反応は本剤群 30.0% (45/150 例) 及び 18.0% (27/150 例)、プラセボ群 22.0% (11/50 例) 及び 2.0% (1/50 例) であり、本剤群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は注射部位そう痒感 9 例、上咽頭炎及び頭痛各 4 例、下痢 3 例、回転性めまい、齲歯、胸部不快感、疲労、注射部位発疹、注射部位熱感、浮動性めまい、頻尿、鼻漏及び口腔咽頭痛各 2 例であった。

データカットオフ日（2021 年 3 月 31 日）までに死亡、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。2 回目接種中止に至った有害事象は、本剤群 3 例に認められた。その内訳は非特定有害事象として報告された注射部位発疹 2 例、特定有害事象として報告された注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛各 1 例（すべて同一症例）であった。注射部位疼痛 1 例は重度であった。いずれも治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

<sup>24)</sup> 被験者日誌では、注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛として収集された

## 7.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20-0003 (101) 試験、実施期間 : 2020 年 3 月～継続中 (データカットオフ日 2020 年 10 月 7 日 (安全性)、10 月 15 日 (免疫原性)))

18 歳以上の健康人を対象 (目標例数 : 155 例) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検用量反応試験が米国の 4 施設で実施された。本試験は当初、18～55 歳を対象に、25 µg、100 µg 及び 250 µg の 3 用量を接種する計画 (目標例数 : 45 例) として試験が開始されたが、高年齢層での検討を行うために 56～70 歳及び 71 歳以上の年齢コホートが追加され (治験実施計画書第 3 版、2020 年 3 月 30 日)、その後、10 µg (18～55 歳のみ) 及び 50 µg の用量が追加され (治験実施計画書第 4 版、2020 年 5 月 20 日)、目標例数は 155 例に変更された。各コホートへの被験者の組入れは段階的に行われた。試験実施中、18～55 歳コホートの 250 µg 群の 15 例中 4 例で重度の特定有害事象が認められたため、56～70 歳及び 71 歳以上のコホートにおける 250 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。また、25 µg、50 µg 及び 100 µg の免疫原性の中間評価の結果を踏まえて 10 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。

用法・用量は、治験薬 (本剤 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg のいずれか) を 28 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 29、2 回目接種の許容期間は -2～+2 日)、筋肉内接種することとされた。

本試験に組入れられた 120 例 (18～55 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg の各群 15 例、56～70 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 例、71 歳以上 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象<sup>25)</sup> の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度における FDA ガイダンス<sup>23)</sup> に基づき評価された。

- 以下の特定有害事象 : 治験薬各回接種後 8 日まで (Day 1～Day 8 及び Day 29～Day 36)
  - 局所性 (注射部位) : 疼痛、紅斑・発赤、及び浮腫・硬結
  - 全身性 : 頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、発熱、及び悪寒
- 非特定有害事象 (治験薬各回接種後 8 日までににおける特定有害事象を除く) : 治験薬各回接種後 29 日まで (Day 1～Day 29、Day 29～Day 57)
- 重篤な有害事象 : 治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで (Day 1～Day 394)  
治験薬各回接種後 8 日までに認められた特定有害事象を表 13 に示す。

<sup>25)</sup> すべての有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いてコード化された