

### 2.R.5.2 安全性について

申請者は、SM-102、PEG2000-DMG、コレステロール及びトリモタモール塩酸塩の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性について、提出された毒性試験成績（CTD 4.2.3.2-1~6、4.2.3.3.1-1~4、4.2.3.3.2-1、4.2.3.5.3-1、4.2.3.7.7）等から、安全性に懸念がないと説明している。

機構は、以下のように考える。

本新添加剤については、いずれも本剤の製剤特性を担保するために必要と考えられる。また、本添加剤を含む他の mRNA-LNP 製剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~4、4.2.3.2-6）では、肝細胞の単細胞壊死及び空胞化並びに精嚢上皮の単細胞壊死が認められているが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられる（5.R.1 参照）ため、これらの添加剤を本剤に使用することは受け入れ可能と考える。しかしながら、SM-102 及び PEG2000-DMG は使用前例がない添加剤であり、他の mRNA-LNP 製剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1~6）では長期の安全性が評価されていないことから、これらの添加剤は、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであり、使用前例として取り扱わないことが適切と判断した。



### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績が提出された。なお、本剤又は本薬の用量は mRNA 量として示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

提出された試験の概略（評価資料）は表 5 のとおりである。

表 5 効力を裏付ける試験の概略（評価資料）

| 細胞又は動物<br>雌雄                   | 例数                                                                                          | 添加量又は用法・用量<br>投与経路：いずれも筋肉内投与                                                                                                                  | 主な評価項目<br>(結果概要の項番号)                                                                | 添付資料<br>CTD                          |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| HEK293T 細胞                     | —                                                                                           | ・本薬 0.003125、0.00625、0.0125、0.025、0.05、0.1、0.2 µg                                                                                             | <i>in vitro</i> 抗原発現 <sup>a)</sup> (3.1.1.1)                                        | 4.2.1.1.9<br>MOD-                    |
| BALB/c マウス<br>雌                | 本剤群：各群 6<br>PBS 群：4                                                                         | ・本剤 2、10 µg<br>・PBS<br>単回                                                                                                                     | <i>in vivo</i> 抗原発現 <sup>b)</sup> (3.1.1.2)                                         | 4112.1273                            |
| BALB/c マウス<br>若齢<br>雌          | 本剤 10 µg 群、<br>SARS-CoV-2 S タ<br>ンパク質+アジュ<br>バント群：各群 8<br>本剤 1 µg 群：7<br>PBS 群：3            | ・本剤 1、10 µg<br>・SARS-CoV-2 S タンパク質 10 µg+アジュバント <sup>c)</sup><br>・PBS<br>2 回 (14 日間隔)                                                         | 抗体産生 <sup>d)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>e)</sup> (3.1.2.2)                      | 4.2.1.1.2<br>MOD3937                 |
| BALB/c マウス<br>若齢<br>雌          | <MOD-3938><br>本剤 0.08 µg 群、PBS<br>群：各群 4<br>他の本剤群：各群 8<br><MOD-3940><br>本剤群：各群 8<br>PBS 群：8 | ・本剤 0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04、0.08、0.16、0.32、0.63、1.25、2.5、5、10、20 µg<br>・PBS<br>2 回 (21 日間隔)                                               | 抗体産生 <sup>f)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>g)</sup> (3.1.2.2)                      | 4.2.1.1.3<br>MOD3938<br>/<br>MOD3940 |
| BALB/c マウス<br>若齢<br>雌          | 各群 30                                                                                       | ・本剤 0.1、1 µg<br>・二重不活化 SARS-CoV 0.2、1 µg+アジュバント <sup>c)</sup><br>・SARS-CoV-2 変性 S タンパク質 0.2、1 µg+アジュバント <sup>c)</sup><br>・PBS<br>2 回 (21 日間隔) | 抗体産生 <sup>h)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>i)</sup> (3.1.2.2)<br>感染防御/発症予防 (3.1.3) | 4.2.1.1.4<br>VRC05                   |
| BALB/c マウス<br>老齢 (約 1 年齢)<br>雌 | 各群 10                                                                                       | ・本剤 0.1、1 µg<br>・二重不活化 SARS-CoV 0.1 µg+アジュバント <sup>c)</sup><br>・PBS<br>2 回 (21 日間隔)                                                           | 抗体産生 <sup>j)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>k)</sup> (3.1.2.2)<br>感染防御/発症予防 (3.1.3) | 4.2.1.1.5<br>VRC02                   |
| シリアンハムスタ<br>ー<br>雌             | 各群 15                                                                                       | ・本剤 1、5、25 µg、2 回 (21 日間隔)<br>・本剤 25 µg 又は PBS、単回                                                                                             | 抗体産生 <sup>l)</sup> (3.1.2.1)<br>感染防御/発症予防 (3.1.3)                                   | 4.2.1.1.6<br>UTMB01                  |
| アカゲザル<br>雌雄                    | 各群 8                                                                                        | ・本剤 10、100 µg<br>・PBS<br>2 回 (4 週間隔)                                                                                                          | 抗体産生 <sup>m)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>n)</sup> (3.1.2.2)<br>感染防御/発症予防 (3.1.3) | 4.2.1.1.7<br>VRC04                   |
| アカゲザル<br>雌雄                    | 各群 6                                                                                        | ・本剤 2.5、30 µg<br>・PBS<br>・ノンコーディング mRNA 100 µg<br>2 回 (4 週間隔)<br>・本剤 100 µg、単回                                                                | 抗体産生 <sup>o)</sup> (3.1.2.1)<br>T 細胞応答 <sup>p)</sup> (3.1.2.2)<br>感染防御/発症予防 (3.1.3) | 4.2.1.1.8<br>VRC07                   |

a) 試料採取日：24、48 及び 72 時間後

b) 試料採取日：24、48 及び 72 時間後

c) 水酸化アルミニウム

d) 試料採取日：2 回目投与 13 日後

e) 試料採取日：2 回目投与 18 日後

f) 試料採取日：2 回目投与前日及び 14 日後

g) 試料採取日：2 回目投与 14 日後

h) 試料採取日：2 回目投与 14 日後及び 17 日後

i) 試料採取日：1 回目投与 14 日後及び 2 回目投与 14 日後

j) 試料採取日：ウイルス曝露 2 日及び 4 日後

k) 試料採取日：2 回目投与前日及び 20 日後

l) 試料採取日：1 回目投与 1 週前、投与日、投与 2 週、4 週、6 週、8 週後、ウイルス曝露日、7 日及び 14 日後

m) 試料採取日：1 回目投与 8 週後、ウイルス曝露 2 日及び 4 日後

n) 試料採取日：1 回目投与 1 週前、投与日、投与 2 週、4 週、6 週、7 週後、ウイルス曝露 2 日、4 日及び 7 日後

o) 試料採取日：1 回目投与 6 週後

### 3.1.1 抗原発現 (CTD 4.2.1.1.9)

#### 3.1.1.1 *in vitro*

SARS-CoV-2 S タンパク質<sup>16)</sup> をコードした mRNA を、トランスフェクション試薬を用いて HEK293T 細胞内に導入し、S タンパク質抗原の発現がフローサイトメトリーで評価された。その結果、細胞表面に抗原が発現し、抗原の発現は 72 時間後まで確認された。

#### 3.1.1.2 *in vivo*

BALB/c マウスに本剤を単回投与し、S タンパク質抗原の発現がフローサイトメトリーで評価された。その結果、脾臓とリンパ節から分離した形質細胞様樹状細胞及び従来型樹状細胞において、抗原の発現が確認された。抗原の発現量は、形質細胞様樹状細胞と従来型樹状細胞とで違いはなかった。

### 3.1.2 免疫原性

#### 3.1.2.1 抗体産生 (CTD 4.2.1.1.2～8)

本剤投与後の血清中の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価又は ACE2 受容体に対する結合阻害作用が検討された。各抗原特異的抗体 (ELISA 法) 及び中和抗体 (シュードウイルス<sup>17)</sup> 若しくは SARS-CoV-2 を用いるルシフェラーゼレポーターアッセイ又は SARS-CoV-2 を用いるプラーク減少法)、又は ACE2 受容体との結合阻害作用 (電気発光法) を検討した結果は以下のとおりである。

マウスを用いた各試験において、本剤投与後の各測定時点で、S タンパク質特異的抗体及び中和抗体 (シュードウイルスを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイ) の誘導が確認された。また、S タンパク質特異的抗体、S1 タンパク質特異的抗体、RBD 特異的抗体又は NTD 特異的抗体並びに中和抗体の用量依存的な誘導が確認された (CTD 4.2.1.1.3)。

ハムスターを用いた試験において、本剤投与後の各測定時点で、S タンパク質/RBD 特異的抗体及び中和抗体 (SARS-CoV-2 を用いるプラーク減少法) が確認され、各抗体価はいずれの用量でも 1 回目投与後よりも 2 回目投与後で高値であった。2 回目投与群の中和抗体価はいずれの用量でも、回復者血清<sup>18)</sup> の中和抗体価よりも高値であったが、本剤 25 µg 単回投与群では低値であった。

サルを用いた各試験において、本剤投与後の各測定時点で、本剤投与による S タンパク質特異的抗体、RBD 特異的抗体又は S1 タンパク質の NTD 特異的抗体価、ACE2 特異的抗体価及び中和抗体 (シュードウイルス又は SARS-CoV-2 を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイによる) の誘導が確認された。S タンパク質特異的抗体、中和抗体価及び ACE2 結合阻害能は、いずれも本剤 30 µg 2 回目投与群、本剤 100 µg 単回投与群、本剤 2.5µg 2 回目投与群の順に高く、本剤 30 µg 2 回目投与群で回復者血清<sup>19)</sup> よりも高値であった (CTD 4.2.1.1.8)。

<sup>16)</sup> S タンパク質を融合前の立体構造に安定化させるため、heptad repeat 1 ドメイン内に 2 つのプロリン置換を有するように修飾した完全長の SARS-CoV-2 S タンパク質

<sup>17)</sup> SARS-CoV-2 (Whuhan-1 株) 由来 S タンパク質遺伝子及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を挿入したレンチウイルス

<sup>18)</sup> COVID-19 罹患歴があり、検査による SARS-CoV-2 感染の確認後 1～2 カ月経過した 18～55 歳のドナー 6 例から採取された血清検体

<sup>19)</sup> COVID-19 罹患歴があり、検査による SARS-CoV-2 感染の確認後 1～2 カ月経過した 18～84 歳のドナー 42 例から採取された血清検体