

目次

略号一覧表	2
2.6.4 薬物動態試験の概要文	3
2.6.4.1 まとめ	3
2.6.4.2 分析法	4
2.6.4.3 吸収	4
2.6.4.4 分布	4
2.6.4.4.1 組織分布試験	4
2.6.4.5 代謝	10
2.6.4.6 排泄	10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用	10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験	10
2.6.4.9 考察及び結論	10
2.6.4.10 図表	10

表

表 2.6.4.1-1 mRNA-1273 の開発の根拠とする非臨床生体内分布試験	4
表 2.6.4.4-1 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 を単回筋肉内接種したときの薬物動態及び生体内分布を検討する試験	5
表 2.6.4.4-2 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの血漿中薬物動態パラメータ	5
表 2.6.4.4-3 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの各組織における薬物動態パラメータ	7

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _(0-t)	area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed	接種開始から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
bDNA	branched DNA	分岐 DNA
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CoV	coronavirus	コロナウイルス
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
gB	glycoprotein B	糖蛋白 B
gH	glycoprotein H	糖蛋白 H
gL	glycoprotein L	糖蛋白 L
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IM	intramuscular(ly)	筋肉内
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LNP	lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
PEG2000-DMG	1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000	1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メトキシポリエチレングリコール-2000
PG	propylene glycol	プロピレングリコール
S	spike	スパイク
S-2P	spike protein modified with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain	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スパイク蛋白質
SARS-CoV-2	2019 novel coronavirus	2019年新型コロナウイルス
SM-102	heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl)amino)octanoate	ヘプタデカン-9イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸
T _{1/2}	half-life	半減期
T _{max}	time to peak (maximum) concentration	最高濃度到達時間

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ModernaTX, Inc. (以下、Moderna TX 社) は、2019 年新型コロナウイルス (CoV) SARS-CoV-2 に対するワクチンとして、新規の脂質ナノ粒子 (LNP) で製剤化したメッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンである mRNA-1273 (TAK-919) を開発した。mRNA-1273 には、完全長のスパイク (S) 蛋白質をコードする 1 本の mRNA が含まれている。この S 蛋白質は、融合前構造 (prefusion conformation) における S 蛋白質の安定化を図るため、heptad repeat 1 領域で 2 ヶ所のプロリンが置換されている (S-2P)。本 mRNA は、Moderna TX 社の mRNA ワクチンプラットフォームと共通の 4 種類の脂質 (SM-102、コレステロール、DSPC、PEG2000-DMG) の混合物と混和されている。

mRNA-1273 の開発は、mRNA-1647 の生体内分布試験の結果を根拠としている。mRNA-1647 は、独立した 6 種類の mRNA [完全長サイトメガロウイルス糖蛋白 B (gB) 及び 5 量体糖蛋白 H (gH)、糖蛋白 L (gL)、UL128、UL130、UL131A 糖蛋白質複合体をコードしている] を目標質量比 1:1:1:1:1:1 で SM-102 含有 LNP で製剤化した、新規のサイトメガロウイルスの mRNA ワクチンである。

mRNA-1647 の生体内分布は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 非適用の Sprague Dawley ラット単回筋肉内接種試験で評価されている。同試験は、筋肉内接種後の mRNA-1647 の組織分布と薬物動態の特徴を検討することを目的とした。LNP で製剤化した mRNA ワクチンの生体内分布は、LNP の特性に依存すると考えられ、同一組成の LNP 内に存在する mRNA (mRNA-1273 及び mRNA-1647 等) も同様に分布すると予想される。

mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA (gB、gH、gL、UL128、UL130、UL131A) の濃度は、血漿及び組織から 1:1:1:1:1:1 の比率で検出された。雄性ラットに単回筋肉内接種したとき、血漿中の最高濃度到達時間 (T_{max}) はいずれの mRNA でも 2 時間で、その後すみやかに消失し、半減期 ($T_{1/2}$) の推定値は 2.7~3.8 時間であった。血漿中の最高濃度 (C_{max}) は 1.60~2.30 ng/mL、接種開始から定量可能最終時点までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{[0-t]}$) は 22.7~25.5 ng·h/mL であった。

mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA の濃度はいずれも、腎臓では定量下限値 (LLOQ) 未満であったが、それ以外の検討したほとんどの組織では LLOQ を上回った。曝露量の高い組織 [接種部位 (筋肉)、近位及び遠位リンパ節、脾臓] では、 C_{max} が接種後 2~24 時間に認められた。 $T_{1/2}$ は、6 種類すべての mRNA の各組織における $T_{1/2}$ の平均値とし、接種部位 (筋肉) で 14.9 時間、近位 (膝窩) リンパ節で 34.8 時間、遠位 (腋窩) リンパ節で 31.1 時間、脾臓で 63.0 時間であった。

他の筋肉内接種ワクチンと同様に、mRNA 濃度は接種部位で最も高く、次いで近位 (膝窩) リンパ節、遠位 (腋窩) のリンパ節の順であり、リンパ系を介した分布と一致した。これらの組織と脾臓及び眼における AUC の組織対血漿比は 1.0 を上回った。

全体として、接種した mRNA-1647 の遠位組織へ分布する割合は相対的に小さく、また、すべての mRNA の $T_{1/2}$ の平均値が 14.9~63.0 時間であった筋肉 (接種部位)、近位 (膝窩) リンパ節、遠位 (腋窩) リンパ節及び脾臓以外の組織では mRNA は 1~3 日で検出されなくなった。完了済みの薬物動態及び生体内分布を検討した非臨床試験を表 2.6.4.1-1 に示す。

表 2.6.4.1-1 mRNA-1273 の開発の根拠とする非臨床生体内分布試験

Study Type	Test Article	Species, Strain	Method of Administration, Dose	GLP	Report Number
Single-dose tissue distribution study	mRNA-1647 ^a	Rat, Sprague Dawley	IM injection, dose of 100 µg on Day 1	No	5002121 Amendment 1 (評価)

Abbreviations: CMV = cytomegalovirus; gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein; gL = glycoprotein L; GLP = Good Laboratory Practice; IM = intramuscular; mRNA = messenger RNA; .

^a mRNA-1647 contains 6 mRNAs that encode the full-length CMV gB and the pentameric gH/gL/UL128/UL130/UL131A glycoprotein complex. The 6 mRNAs are combined at a target mass ratio of 1:1:1:1:1 in a mixture of 4 lipids (SM-102, PEG2000-DMG, cholesterol, and DSPC).

2.6.4.2 分析法

同試験で用いた手順及びアッセイの判定基準の詳細は、生物学的分析計画書に記載している。血漿及び組織の LLOQ は、gB 及び UL130 で 0.05 ng/mL、gH、gL、UL128 及び UL131A で 0.01 ng/mL であった。各試料の分析回数は 2 回とした。生体試料の採取方法及び処理方法の詳細は、試験報告書（報告書 5002121 改訂 1、4.12 項）に記載している。

各試料の分析対象物は、mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA (gB、gH、gL、UL128、UL130、UL131A) のすべてとした。mRNA-1647 を構成する複数の mRNA の定量には、分岐 DNA (bdNA) マルチプレックス法を用いた。この方法は、複数の分析対象物をプロファイリングできるビーズと bdNA によるシグナル増幅を組み合わせたハイブリダイゼーションに基づく方法で、複数の RNA 標的を同時に検出・定量することができる。調製後の試料に蛍光マイクロスフェアアレイ（捕捉ビーズ）と分析対象の RNA 分子に特異的なプローブセットを適用し、一晚インキュベートする。捕捉ビーズは RNA 分子を捕捉する担体として使用されるものであり、プローブセットは各試料内の複数の標的-特異的 RNA 分子を定量するために使用されるものである。DNA 増幅分子が RNA 特異的プローブセットの合成プローブの 1 つにハイブリダイズすることによって、シグナルが増幅する。捕捉ビーズは、前増幅部 (pre-amplifier)、増幅部、次いで標識プローブ溶液にハイブリダイズする。標識プローブをストレプトアビジン結合 R フィコエリトリンに結合させて、発生する捕捉ビーズの蛍光シグナルを Luminex® のフローサイトメーターで読み取る。シグナルは蛍光強度の中央値として報告され、試料中に存在する標的 RNA 分子の数に比例する。

2.6.4.3 吸収

mRNA-1273 の吸収を検討する試験は実施していない。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

本 GLP 非適用試験の目的は、ラットに単回筋肉内接種したときの mRNA-1647 の組織分布を検討することであった。血漿中及び組織中の mRNA-1647 の薬物動態の特性を検討した。雄性 Sprague Dawley ラット 35 例を用いて、Day 1 に mRNA-1647 を 100 µg の接種量（接種容量 200 µL；接種濃度 0.5 mg/mL）で単回筋肉内接種した。筋肉内接種前及び筋肉内接種 2、8、

24、48、72、120 時間後にそれぞれラット 5 例を屠殺した。血液及び組織を採取して処理し、適格性が確認された bDNA マルチプレックス法で mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA (gB、gH、gL、UL128、UL130、UL131A) の定量を行った (2.6.4.2 項)。同試験のデザインの概要を表 2.6.4.4-1 に示す。

表 2.6.4.4-1 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 を単回筋肉内接種したときの薬物動態及び生体内分布を検討する試験

Group Number	Test Article (Method of Administration)	Species/ Strain	Number of Animals/Sex	Dose Level (µg)	Dose Volume (µL)	Dose Concentration (mg/mL)	Sample Collection Time Points (h)
1	mRNA-1647 (single IM injection)	Rats/ Sprague Dawley	35/male	100	200	0.5	0 (pre-dose), 2, 8, 24, 48, 72, and 120

Abbreviations: IM = intramuscular.

Source: Report 5002121 Amendment 1 (Text Table 3 and Text Table 4).

接種前の試料では、2つの血漿試料で gH の mRNA の濃度が LLOQ をわずかに上回ったことを除き、いずれの mRNA も血漿又は組織から検出されなかった。接種後の試料では、mRNA-1647 を構成する 6 種類の mRNA のすべてが、血漿及び組織から 1:1:1:1:1:1 の比率で検出された。血漿中濃度の平均値は 24 時間後まで定量可能であり、個体間の変動係数は 21.8% ~ 79.8% であった。6 つの血漿試料で gH の mRNA が LLOQ をわずかに上回ったことを除き、24 時間を超えて定量可能であった血漿試料はなかった。

雄性ラットに単回筋肉内接種したとき、6 種類の mRNA はいずれも 2 時間後に T_{max} に達し、その後すみやかに消失した。最終測定時点である 120 時間後に gH が検出されたことを除き、mRNA の濃度の平均値はいずれも 24 時間後には検出不能であった。明確な消失相がみられなかったため、各 mRNA の $T_{1/2}$ は算出不能であったものの、2.7~3.8 時間と推定された。 C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は、それぞれ 1.60~2.30 ng/mL 及び 22.7~25.5 ng·h/mL であった (表 2.6.4.4-2)。

表 2.6.4.4-2 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの血漿中薬物動態パラメータ

Matrix	mRNA Construct	T_{max} (h) ^a	C_{max} (ng/mL) ^a	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL) ^a	$T_{1/2}$ (h) ^b
Plasma	gB	2.0	2.02 ± 0.181	22.7 ± 3.77	NC
	gH	2.0	1.91 ± 0.187	24.9 ± 4.49	NC
	gL	2.0	1.74 ± 0.177	23.4 ± 4.07	NC
	UL128	2.0	1.66 ± 0.151	24.1 ± 4.44	NC
	UL130	2.0	2.30 ± 0.621	25.5 ± 4.65	NC
	UL131A	2.0	1.60 ± 0.153	24.8 ± 4.59	NC

Abbreviations: gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein H; gL = glycoprotein L; IM = intramuscular; NC = not calculable (insufficient data points above the lower limit of quantification).

^a T_{max} data reported as the mean; C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ data reported as the mean ± standard error.

^b Due to the lack of a distinct elimination phase, the $T_{1/2}$ of the mRNA constructs could not be calculated; however, the $T_{1/2}$ was estimated to range from 2.7 to 3.8 hours.

Source: Report 5002121 Amendment 1 (Appendix 8, Table 2).

mRNA-1647 を構成する mRNA はいずれも、腎臓で LLOQ 未満であったことを除き、検討した組織の大多数で検出可能であった。曝露量の高い組織〔接種部位 (筋肉)、近位及び遠

位リンパ節、脾臓] では、接種 2~24 時間後に C_{max} が測定された。 $T_{1/2}$ は、6 種類すべての mRNA の各組織における $T_{1/2}$ の平均値とした。結果は、接種部位（筋肉）で 14.9 時間、近位（膝窩）リンパ節で 34.8 時間、遠位（腋窩）リンパ節で 31.1 時間、脾臓で 63.0 時間であった。

他の筋肉内接種ワクチンと同様に、mRNA 濃度は接種部位（筋肉）で最も高く、次いで近位（膝窩）リンパ節、遠位（腋窩）のリンパ節の順であり、リンパ系を介した分布と一致した。これらの組織と脾臓及び眼における AUC の組織対血漿比は 1.0 を上回った。

全体として、接種した mRNA-1647 の遠位組織へ分布する割合は相対的に小さく、また、すべての mRNA の $T_{1/2}$ の平均値が 14.9~63.0 時間であった。筋肉（接種部位）、近位（膝窩）リンパ節、遠位（腋窩）リンパ節及び脾臓以外の組織では、各 mRNA は 1~3 日で検出されなくなった（表 2.6.4.4-3）。

表 2.6.4.4-3 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの各組織における薬物動態パラメータ

Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Bone marrow	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.254 ± 0.0871	7.85 ± 2.03	NC	0.316	
	gL	8.0	0.224 ± 0.0920	2.78 ± 1.03	NC	0.119	
	UL128	8.0	0.292 ± 0.120	3.53 ± 1.33	NC	0.147	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	8.0	0.186 ± 0.0829	2.05 ± 0.912	NC	0.0825	
Brain	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	24.0	0.0800 ± 0.0491	2.19 ± 1.08	NC	0.0880	
	gL	2.0	0.0360 ± 0.0360	0.144 ± 0.144	NC	0.00615	
	UL128	2.0	0.0340 ± 0.0340	0.136 ± 0.136	NC	0.00564	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	
Distal lymph node	gB	8.0	108 ± 101	1,460 ± 1,110	31.6	64.1	62.8
	gH	8.0	110 ± 102	1,490 ± 1,130	36.2	59.8	
	gL	8.0	117 ± 109	1,460 ± 1,200	30.6	62.6	
	UL128	8.0	125 ± 117	1,620 ± 1,290	32.1	67.1	
	UL130	8.0	129 ± 121	1,630 ± 1,330	27.9	64	
	UL131A	8.0	114 ± 108	1,470 ± 1,190	28.5	59.2	
Eye	gB	2.0	4.72 ± 2.77	26.7 ± 13.6	NC	1.18	1.24
	gH	2.0	3.92 ± 2.19	37.6 ± 11.0	NC	1.51	
	gL	2.0	3.23 ± 1.84	29.2 ± 9.75	NC	1.25	
	UL128	2.0	3.91 ± 2.19	34.5 ± 12.2	NC	1.43	
	UL130	2.0	3.61 ± 2.14	21.3 ± 11.0	NC	0.838	
	UL131A	2.0	3.43 ± 1.96	31.1 ± 10.2	NC	1.26	
Heart	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.548 ± 0.107	9.94 ± 1.85	NC	0.400	
	gL	8.0	0.220 ± 0.0907	2.96 ± 1.05	NC	0.127	
	UL128	8.0	0.276 ± 0.113	4.49 ± 1.51	NC	0.186	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	8.0	0.312 ± 0.0896	3.71 ± 1.02	NC	0.150	

表 2.6.4.4-3 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの各組織における薬物動態パラメータ (続き)

Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Injection site, muscle	gB	2.0	1,770 ± 803	27,100 ± 4,880	13.5	1190	939
	gH	2.0	1,720 ± 828	26,100 ± 4,700	17.1	1050	
	gL	2.0	1,310 ± 638	20,900 ± 3,720	15.2	893	
	UL128	2.0	1,620 ± 720	25,300 ± 4,090	14.9	1050	
	UL130	2.0	1,630 ± 777	24,500 ± 4,240	13.8	961	
	UL131A	8.0	427 ± 210	12,100 ± 2,830	15.0	487	
Jejunum	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.0800 ± 0.0490	2.06 ± 1.04	NC	0.0827	
	gL	2.0	0.0700 ± 0.0429	0.720 ± 0.472	NC	0.0308	
	UL128	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	
Kidney	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	NC	NC	NC	NC	NC	
	gL	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL128	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	
Liver	gB	2.0	2.16 ± 1.21	8.65 ± 4.83	NC	0.381	0.499
	gH	2.0	2.12 ± 0.982	16.8 ± 4.15	NC	0.674	
	gL	2.0	1.30 ± 0.432	11.0 ± 2.37	NC	0.470	
	UL128	2.0	2.00 ± 0.814	13.7 ± 3.72	NC	0.570	
	UL130	2.0	1.87 ± 1.01	7.46 ± 4.04	NC	0.293	
	UL131A	2.0	1.99 ± 0.928	13.9 ± 4.04	NC	0.562	
Lung	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.442 ± 0.130	8.04 ± 1.96	NC	0.323	
	gL	8.0	0.274 ± 0.0984	3.45 ± 1.12	NC	0.148	
	UL128	8.0	0.340 ± 0.129	5.40 ± 1.74	NC	0.224	
	UL130	8.0	0.188 ± 0.188	2.07 ± 2.07	NC	0.0812	
	UL131A	8.0	0.310 ± 0.111	4.86 ± 1.49	NC	0.196	

表 2.6.4.4-3 雄性 Sprague Dawley ラットに mRNA-1647 100 µg を単回筋肉内接種したときの各組織における薬物動態パラメータ (続き)

Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Proximal lymph nodes	gB	2.0	260 ± 121	5,850 ± 949	33.5	257	201
	gH	8.0	206 ± 51.6	4,860 ± 722	38.2	195	
	gL	2.0	175 ± 81.9	3,460 ± 538	36.3	148	
	UL128	8.0	246 ± 66.6	5,190 ± 875	32.8	215	
	UL130	8.0	252 ± 67.2	5,240 ± 881	35.7	206	
	UL131A	2.0	225 ± 106	4,600 ± 719	32.2	185	
Spleen	gB	2.0	7.36 ± 3.81	460 ± 52.9	46.9	20.2	13.4
	gH	24.0	5.63 ± 1.28	371 ± 39.5	83.0	14.9	
	gL	8.0	3.83 ± 1.04	196 ± 21.0	68.2	8.36	
	UL128	24.0	4.87 ± 1.22	297 ± 34.8	68.8	12.3	
	UL130	8.0	5.03 ± 1.41	288 ± 33.0	64.9	11.3	
	UL131A	2.0	5.10 ± 2.64	277 ± 33.1	46.2	11.2	
Stomach	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.110 ± 0.0696	3.49 ± 1.59	NC	0.140	
	gL	8.0	0.0800 ± 0.0499	2.07 ± 1.19	NC	0.0886	
	UL128	24.0	0.102 ± 0.0648	2.85 ± 1.47	NC	0.118	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	24.0	0.0980 ± 0.0634	2.53 ± 1.39	NC	0.102	
Testes	gB	2.0	1.16 ± 0.719	4.64 ± 2.88	NC	0.204	0.209
	gH	2.0	1.11 ± 0.480	5.52 ± 2.20	NC	0.222	
	gL	8.0	0.420 ± 0.335	6.08 ± 3.73	NC	0.260	
	UL128	2.0	0.946 ± 0.397	4.73 ± 1.85	NC	0.196	
	UL130	2.0	0.682 ± 0.442	2.73 ± 1.77	NC	0.107	
	UL131A	2.0	0.872 ± 0.380	4.54 ± 1.85	NC	0.183	

Abbreviations: gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein H; gL = glycoprotein L; IM = intramuscular; NC = not calculable (insufficient data points above the lower limit of quantitation); NR = not reported (some constructs measured all samples as below limit of quantitation).

^a T_{max} and T_{1/2} data reported as the mean; C_{max} and AUC_(0-t) data reported as the mean ± standard error.

^b For the bone marrow, brain, jejunum, heart, liver, lung, stomach, and testes, AUC_(0-t) was calculated using less than 3 quantifiable mean concentrations and therefore is an estimate.

^c Due to the lack of a distinct elimination phase in plasma, the T_{1/2} of the mRNA constructs could not be calculated; however, the T_{1/2} was estimated to range from 2.7 to 3.8 hours.

^d For AUC_(0-t) Ratio, samples listed as NC were not calculable because all samples were below limit of quantitation.

Source: Report 5002121 Amendment 1 (Appendix 8, Table 2 and Table 3)

2.6.4.5 代謝

mRNA-1273 の代謝を検討する試験は実施されていない。

2.6.4.6 排泄

mRNA-1273 の排泄を検討する試験は実施されていない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

mRNA-1273 の薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験は実施されていない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

mRNA-1273 のその他の薬物動態試験は実施されていない。

2.6.4.9 考察及び結論

LNP で製剤化した mRNA ワクチンの生体内分布は、LNP の特性に依存すると考えられるため、同一組成の LNP 内に存在する mRNA (mRNA-1273 及び mRNA-1647 等) は同様の分布を示すと予想される。そのため、mRNA-1273 の生体内分布の評価には、同様の SM-102 含有 LNP で製剤化した mRNA ワクチンである mRNA-1647 の雄性 Sprague Dawley ラットを用いた生体内分布試験 (GLP 非適用) を利用した。各 mRNA の濃度は、いずれも腎臓では LLOQ 未満であったが、それ以外の検討したほとんどの組織で LLOQ を上回った。

- ・他の筋肉内接種ワクチンと同様に、mRNA 濃度は接種部位で最も高く、次いで近位 (膝窩) リンパ節、遠位 (腋窩) のリンパ節の順であり、リンパ系を介した分布と一致した。これらの組織と脾臓及び眼における AUC の組織対血漿比は 1.0 を上回った。
- ・血漿中の T_{max} は接種 2 時間後、推定 $T_{1/2}$ は 2.7~3.8 時間であった。曝露量の高い組織では、 C_{max} は接種 2~24 時間後であった。6 種類すべての mRNA の各組織における $T_{1/2}$ の平均値から算出した $T_{1/2}$ は、接種部位 (筋肉) で 14.9 時間、近位 (膝窩) リンパ節で 34.8 時間、遠位 (腋窩) リンパ節で 31.1 時間、脾臓で 63.0 時間であった。

全体として、接種した mRNA-1647 のうち、遠位組織へ分布する割合は相対的に小さく、また、すべての mRNA の $T_{1/2}$ の平均値が 14.9~63.0 時間であった筋肉 (接種部位)、近位 (膝窩) リンパ節、遠位 (腋窩) リンパ節及び脾臓以外の組織ではいずれの mRNA も 1~3 日で検出されなくなった。LNP で製剤化した mRNA ワクチンの生体内分布は、LNP の特性に依存すると考えられる。したがって、同一組成の LNP 内に存在する mRNA (mRNA-1273 及び mRNA-1647 等) も同様に分布すると予想される。

2.6.4.10 図表

図表は本文書の本文に含める。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表.....	2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表.....	2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験.....	3
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収.....	4
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収.....	4
2.6.5.5 薬物動態試験：分布.....	5
2.6.5.6 薬物動態試験：代謝.....	9
2.6.5.7 薬物動態試験：排泄.....	9
2.6.5.8 薬物動態試験：薬物相互作用.....	9
2.6.5.9 薬物動態試験：その他.....	9

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覽表

Type of Study	Test Article	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location in eCTD
Distribution						
Single Dose IM tissue distribution study in male Sprague Dawley rats	mRNA-1647 ^a	Rat, Sprague Dawley	Single IM Dose	[REDACTED], Canada	5002121 Amendment 1 (評価)	4.2.2.3-1

Abbreviations: CMV = cytomegalovirus; gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein; gL = glycoprotein L; eCTD = electronic common technical document; IM = intramuscular; mRNA = messenger RNA.

^a mRNA-1647 contains 6 mRNAs that encode the full-length CMV gB and the pentameric gH/gL/UL128/UL130/UL131A glycoprotein complex. The 6 mRNAs are combined at a target mass ratio of 1:1:1:1:1:1 in a mixture of 4 lipids (SM-102, PEG2000-DMG, cholesterol, and DSPC).

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Species/ Sample Matrix	Analyte	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Details (Qualification ^a)	GLP Compliance	Report Number
Rat/plasma and tissues	mRNA-1647	The LLOQs for plasma and tissues were set at 0.05 ng/mL for the gB and UL130 constructs and 0.01 ng/mL for the gH, gL, UL128, and UL131A constructs.	bDNA multiplex assay	QuantiGene 2.0 Plex assay	A multiplex bDNA assay is a hybridization-based method that combines multi-analyte profiling beads and bDNA signal amplification to enable the detection and quantitation of multiple RNA targets simultaneously. After preparation, a sample is combined with an array of fluorescent microspheres (capture beads) and probe sets specific for each RNA molecule of interest and allowed to incubate overnight. The capture beads are used as a support to capture RNA molecules, and the probe sets are used to quantify multiple target-specific RNA molecules within a single sample. Signal amplification is mediated by DNA amplification molecules that hybridize to one of the synthetic probes within each RNA-specific probe set. The capture beads are hybridized with pre-amplifier, amplifier, and label probe solutions. The label probes bind to streptavidin-conjugated R-phycoerythrin, and the resulting fluorescence signal associated with individual capture beads is read on a Luminex [®] flow cytometer. The signal is reported as the median fluorescence intensity and is proportional to the number of target RNA molecules present in the sample.	No	5002121 Amendment 1

Abbreviations: bDNA = branched DNA; gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein H; gL = glycoprotein L; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantification.

^a The method was not formally validated.

Source: Report 5002121 Amendment 1.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.5 参照。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

反復投与後の吸収を評価する試験は実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

Test Article: mRNA-1647

Study Title: A single dose intramuscular injection tissue distribution study of mRNA-1647 in male Sprague-Dawley rats

Species/Strain/Sex: Rat/Sprague Dawley/male

Location in eCTD: 4.2.2.3

Number per Group: 5 animals terminated per time point (35 total)

Report Number: 5002121 Amendment 1

Feeding Condition: Ad libitum

Dose Level: 100 µg

Vehicle/Formulation: PBS, pH 7.2

Plasma and Tissue Collection Time Points: 0 (pre-dose), 2, 8, 24, 48, 72, and 120 h post-dose

GLP Study: No

Sample Matrix: Plasma and tissues

Analyte: mRNA-1647 (6 mRNA constructs)

Pharmacokinetic Parameters							
Sample Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Plasma	gB	2.0	2.02 ± 0.181	22.7 ± 3.77	NC	NA	NA
	gH	2.0	1.91 ± 0.187	24.9 ± 4.49	NC	NA	
	gL	2.0	1.74 ± 0.177	23.4 ± 4.07	NC	NA	
	UL128	2.0	1.66 ± 0.151	24.1 ± 4.44	NC	NA	
	UL130	2.0	2.30 ± 0.621	25.5 ± 4.65	NC	NA	
	UL131A	2.0	1.60 ± 0.153	24.8 ± 4.59	NC	NA	
Tissue							
Bone marrow	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.254 ± 0.0871	7.85 ± 2.03	NC	0.316	
	gL	8.0	0.224 ± 0.0920	2.78 ± 1.03	NC	0.119	
	UL128	8.0	0.292 ± 0.120	3.53 ± 1.33	NC	0.147	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	8.0	0.186 ± 0.0829	2.05 ± 0.912	NC	0.0825	
Brain	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	24.0	0.0800 ± 0.0491	2.19 ± 1.08	NC	0.0880	
	gL	2.0	0.0360 ± 0.0360	0.144 ± 0.144	NC	0.00615	
	UL128	2.0	0.0340 ± 0.0340	0.136 ± 0.136	NC	0.00564	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

Pharmacokinetic Parameters							
Sample Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Distal lymph node	gB	8.0	108 ± 101	1,460 ± 1,110	31.6	64.1	62.8
	gH	8.0	110 ± 102	1,490 ± 1,130	36.2	59.8	
	gL	8.0	117 ± 109	1,460 ± 1,200	30.6	62.6	
	UL128	8.0	125 ± 117	1,620 ± 1,290	32.1	67.1	
	UL130	8.0	129 ± 121	1,630 ± 1,330	27.9	64	
	UL131A	8.0	114 ± 108	1,470 ± 1,190	28.5	59.2	
Eye	gB	2.0	4.72 ± 2.77	26.7 ± 13.6	NC	1.18	1.24
	gH	2.0	3.92 ± 2.19	37.6 ± 11.0	NC	1.51	
	gL	2.0	3.23 ± 1.84	29.2 ± 9.75	NC	1.25	
	UL128	2.0	3.91 ± 2.19	34.5 ± 12.2	NC	1.43	
	UL130	2.0	3.61 ± 2.14	21.3 ± 11.0	NC	0.838	
	UL131A	2.0	3.43 ± 1.96	31.1 ± 10.2	NC	1.26	
Heart	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.548 ± 0.107	9.94 ± 1.85	NC	0.400	
	gL	8.0	0.220 ± 0.0907	2.96 ± 1.05	NC	0.127	
	UL128	8.0	0.276 ± 0.113	4.49 ± 1.51	NC	0.186	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	8.0	0.312 ± 0.0896	3.71 ± 1.02	NC	0.150	
Injection site, muscle	gB	2.0	1,770 ± 803	27,100 ± 4,880	13.5	1190	939
	gH	2.0	1,720 ± 828	26,100 ± 4,700	17.1	1050	
	gL	2.0	1,310 ± 638	20,900 ± 3,720	15.2	893	
	UL128	2.0	1,620 ± 720	25,300 ± 4,090	14.9	1050	
	UL130	2.0	1,630 ± 777	24,500 ± 4,240	13.8	961	
	UL131A	8.0	427 ± 210	12,100 ± 2,830	15.0	487	

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

Pharmacokinetic Parameters							
Sample Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Jejunum	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.0800 ± 0.0490	2.06 ± 1.04	NC	0.0827	
	gL	2.0	0.0700 ± 0.0429	0.720 ± 0.472	NC	0.0308	
	UL128	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	
Kidney	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	NC	NC	NC	NC	NC	
	gL	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL128	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	NC	NC	NC	NC	NC	
Liver	gB	2.0	2.16 ± 1.21	8.65 ± 4.83	NC	0.381	0.499
	gH	2.0	2.12 ± 0.982	16.8 ± 4.15	NC	0.674	
	gL	2.0	1.30 ± 0.432	11.0 ± 2.37	NC	0.470	
	UL128	2.0	2.00 ± 0.814	13.7 ± 3.72	NC	0.570	
	UL130	2.0	1.87 ± 1.01	7.46 ± 4.04	NC	0.293	
	UL131A	2.0	1.99 ± 0.928	13.9 ± 4.04	NC	0.562	
Lung	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.442 ± 0.130	8.04 ± 1.96	NC	0.323	
	gL	8.0	0.274 ± 0.0984	3.45 ± 1.12	NC	0.148	
	UL128	8.0	0.340 ± 0.129	5.40 ± 1.74	NC	0.224	
	UL130	8.0	0.188 ± 0.188	2.07 ± 2.07	NC	0.0812	
	UL131A	8.0	0.310 ± 0.111	4.86 ± 1.49	NC	0.196	

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

Pharmacokinetic Parameters							
Sample Matrix	mRNA Construct	T _{max} (h) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	AUC _(0-t) (ng × h/mL) ^{a,b}	T _{1/2} (h) ^{a,c}	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) ^d	AUC _(0-t) Ratio (Tissue/Plasma) Average
Proximal lymph node	gB	2.0	260 ± 121	5,850 ± 949	33.5	257	201
	gH	8.0	206 ± 51.6	4,860 ± 722	38.2	195	
	gL	2.0	175 ± 81.9	3,460 ± 538	36.3	148	
	UL128	8.0	246 ± 66.6	5,190 ± 875	32.8	215	
	UL130	8.0	252 ± 67.2	5,240 ± 881	35.7	206	
	UL131A	2.0	225 ± 106	4,600 ± 719	32.2	185	
Spleen	gB	2.0	7.36 ± 3.81	460 ± 52.9	46.9	20.2	13.4
	gH	24.0	5.63 ± 1.28	371 ± 39.5	83.0	14.9	
	gL	8.0	3.83 ± 1.04	196 ± 21.0	68.2	8.36	
	UL128	24.0	4.87 ± 1.22	297 ± 34.8	68.8	12.3	
	UL130	8.0	5.03 ± 1.41	288 ± 33.0	64.9	11.3	
	UL131A	2.0	5.10 ± 2.64	277 ± 33.1	46.2	11.2	
Stomach	gB	NC	NC	NC	NC	NC	NR
	gH	8.0	0.110 ± 0.0696	3.49 ± 1.59	NC	0.140	
	gL	8.0	0.0800 ± 0.0499	2.07 ± 1.19	NC	0.0886	
	UL128	24.0	0.102 ± 0.0648	2.85 ± 1.47	NC	0.118	
	UL130	NC	NC	NC	NC	NC	
	UL131A	24.0	0.0980 ± 0.0634	2.53 ± 1.39	NC	0.102	
Testes	gB	2.0	1.16 ± 0.719	4.64 ± 2.88	NC	0.204	0.209
	gH	2.0	1.11 ± 0.480	5.52 ± 2.20	NC	0.222	
	gL	8.0	0.420 ± 0.335	6.08 ± 3.73	NC	0.260	
	UL128	2.0	0.946 ± 0.397	4.73 ± 1.85	NC	0.196	
	UL130	2.0	0.682 ± 0.442	2.73 ± 1.77	NC	0.107	
	UL131A	2.0	0.872 ± 0.380	4.54 ± 1.85	NC	0.183	

Abbreviations: eCTD = electronic common technical document; gB = glycoprotein B; gH = glycoprotein H; gL = glycoprotein L; GLP = Good Laboratory Practice; mRNA = messenger RNA; NA = not applicable; NC = not calculable (insufficient data points above lower limit of quantitation); NR = not reported (some constructs measured all samples as below limit of quantitation); PBS = phosphate-buffered saline.

^a T_{max} and T_{1/2} data reported as the mean; C_{max} and AUC_(0-t) data reported as the mean ± standard error.

^b For the bone marrow, brain, jejunum, heart, liver, lung, stomach, and testes, AUC_(0-t) was calculated using less than 3 quantifiable mean concentrations and therefore is an estimate.

^c Due to the lack of a distinct elimination phase in plasma, the T_{1/2} of the mRNA constructs could not be calculated; however, the T_{1/2} was estimated to range from 2.7 to 3.8 hours.

^d For AUC_(0-t) Ratio, samples listed as NC were not calculable because all samples were below limit of quantitation.

Source: Report 5002121 Amendment 1 (Appendix 8, Table 2 and Table 3).

2.6.5.6 薬物動態試験：代謝

代謝を評価する試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：排泄

排泄を評価する試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用を評価する試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：その他

その他の体内動態を評価する試験は実施しなかった。