

目次

1.	非臨床試験計画概略	3
2.	薬理試験	4
2.1	薬理作用	4
2.2	安全性薬理	5
3.	薬物動態試験	5
3.1	分析法	5
3.2	トキシコキネティクス	5
3.3	分布	5
3.4	T168-1857a の分布、代謝、及び排泄	6
4.	毒性試験	6
4.1	反復投与毒性試験	6
4.2	遺伝毒性試験	7
4.3	生殖発生毒性試験	7
4.4	局所刺激性試験	7
4.5	その他の毒性試験	8
5.	総括及び結論	8
5.1	薬理作用	8
5.2	薬物動態	8
5.3	毒性	9

略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum plasma or tissue concentration	最高血漿又は組織中濃度
Cxcl10	C-X-C motif chemokine ligand 10	—
DSPC	1,2-Distearoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine	—
EGFP	enhanced green fluorescent protein	—
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
LNP	lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEG ₂₀₀₀ -DMG	1,2-Dimyristoyl- <i>rac</i> -glycero-3-methylpolyoxyethylene-2000	—
RBD	receptor-binding domain	受容体結合ドメイン
S	spike	スパイク
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Th	T helper cell	ヘルパーT細胞
Th1	T helper cell type 1	ヘルパーT細胞 1 型
Th2	T helper cell type 2	ヘルパーT細胞 2 型

—：該当する表記なし

化合物コード一覧

コード名	説明
MAFB-7566a	SARS-CoV-2 RBD をコードする mRNA
T168-1857a	カチオン性脂質 (DS-5670a の LNP 構成脂質)
MAEL-7158a	PEG ₂₀₀₀ -DMG (DS-5670a の LNP 構成脂質)

PEG₂₀₀₀-DMG は非臨床報告書では MAEL-7158a と記載されている。

1. 非臨床試験計画概略

DS-5670a は、新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）由来スパイク（spike: S）タンパク質の受容体結合ドメイン（receptor-binding domain: RBD）を抗原とするワクチンであり、メッセンジャーRNA（messenger RNA: mRNA [以下、MAFB-7566a]）を脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）に封入した製剤である。

MAFB-7566a は、RBD に S タンパク質由来のシグナルペプチドを付加した open reading frame をコードする一本鎖 RNA である。MAFB-7566a を 4 種類の脂質（コレステロール、1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine [DSPC]、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG）を用いてナノ粒子製剤（DS-5670a）としている。

DS-5670a の免疫原性、薬物動態、及び安全性を評価するために以下の非臨床試験を実施した。臨床投与経路が筋肉内投与であるため、非臨床試験の投与経路も筋肉内投与とした。

毒性試験（安全性薬理評価を含む）は、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（薬食審査発 0527 第 1 号、2010 年 5 月 27 日）、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」（2020 年 9 月 2 日）及び日本の規制当局の関連指針、並びに M3(R2)を含む医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）の各種ガイドラインに従うとともに、経済協力開発機構の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice: GLP）を遵守して実施した。

薬効薬理試験として、BALB/c マウス薬理評価モデルを用いて、感染防御に必要な免疫反応の 1 つである血中抗 SARS-CoV-2 中和活性を測定した。また、MAFB-7566a がコードする RBD は中和抗体エпитープを含むことから、血中抗 RBD 免疫グロブリン G

（immunoglobulin G: IgG）価と血中抗 SARS-CoV-2 中和活性との相関を解析した。また、T 細胞応答プロファイルを解析するため、ヘルパー T 細胞 1 型（T helper cell type 1: Th1）応答の指標である血中抗 RBD IgG2a 価とヘルパー T 細胞 2 型（T helper cell type 2: Th2）応答の指標である血中抗 RBD IgG1 価、並びに RBD 特異的 Th1 サイトカイン（IFN- γ 及び IL-2）産生と Th2 サイトカイン（IL-5 及び IL-13）産生を測定した。Th2 偏向の免疫応答を惹起する水酸化アルミニウム（Alhydrogel[®]）添加 RBD タンパク質試作製剤群（以下、アラムアジュバント群）を対照として、DS-5670a の抗原特異的ヘルパー T 細胞（T helper cell: Th）応答プロファイルを評価した。また、カニクイザル感染モデルを用いて、SARS-CoV-2 起源株に対する感染防御効果を評価した。

心血管系、中枢神経系、及び呼吸系への影響は、カニクイザルの 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験の一部として評価した。

DS-5670a の薬物動態試験として、ラット生体内分布試験を実施した。MAFB-7566a、並びに DS-5670a の LNP を構成する脂質のうち、T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG を測定する系を開発し、バリデートした。ラット及びサル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験、並びにラット生殖発生毒性試験で MAFB-7566a、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG のトキシコキネティクスを調べた。

急性毒性に関する情報は、ラット及びカニクイザル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験から得られたため、単回投与毒性試験は実施しなかった。反復投与毒性試験は、ラット及びカニクイザル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（TK6 細胞）を用いた *in vitro* 小核試験、及びラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験を実施した。ラット生殖発生毒性試験は、胚及び胎児発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を併せて実施した。DS-5670a は筋肉内投与を予定しているため、ウサギを用いて局所刺激性試験を実施した。

また、T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及び TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施した。

なお、ラット及びサル薬理試験並びにウサギ局所刺激性試験において、すべての動物種で抗 RBD IgG 価の上昇を確認しており、DS-5670a 投与後の免疫応答が確認されたことから、ラット、サル、及びウサギが DS-5670a の毒性評価に適した動物種であることが示唆された。

DS-5670a の投与量は、MAFB-7566a (mRNA) 換算量で示している。

2. 薬理試験

2.1 薬理作用

BALB/c マウス薬理評価モデルを用いて、DS-5670a の免疫原性を評価した。DS-5670a (0.03、0.3、又は 3 µg/body) 又は Buffer を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し、2 回目投与 2 週後に採取した血清及び脾臓細胞を用いて、抗 SARS-CoV-2 中和活性、抗 RBD IgG 価、並びに培養脾臓細胞からの RBD 特異的サイトカイン産生量を測定した。その結果、DS-5670a 用量依存的に、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性及び血中抗 RBD IgG 価の上昇が認められた。さらに、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性と血中抗 RBD IgG 価に相関が認められた。

また、Th2 偏向の免疫応答を惹起するアラムアジュバント群を対照として、DS-5670a の Th 応答プロファイルを評価した。アラムアジュバント群と比較して、DS-5670a 群は、高い血中抗 RBD IgG2a 価/IgG1 価比を示した。培養脾臓細胞からのサイトカイン産生についても、Buffer 群と比較して、DS-5670a 群では、Th1 応答の指標である Th1 関連サイトカイン (IFN-γ 及び IL-2) の産生が高かった。また、アラムアジュバント群と比較して、DS-5670a 群は、高い Th1 関連サイトカイン/Th2 関連サイトカイン比 (IFN-γ レベル/IL-5 レベル比及び IFN-γ レベル/IL-13 レベル比) を示した。以上の結果から、DS-5670a は、Th1 に偏向した Th 応答プロファイルを誘導することが示唆された。

SD ラット及び Wistar ラットにおいて、DS-5670a の免疫原性があることを確認した。

カニクイザル感染モデルを用いて、DS-5670a 投与によるウイルス感染防御効果を評価した。DS-5670a (100 µg/body) 又は Buffer を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与し、2 回目投与 3 週後に免疫原性を評価した結果、DS-5670a 群では、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性が認められた。2 回目投与 3 週後に SARS-CoV-2 起源株を感染させ、感染 2~8 日後に鼻咽頭スワブの

ウイルス RNA 量を測定した結果、Buffer 群と比較して、DS-5670a 群は低かった。したがって、DS-5670a は、SARS-CoV-2 の上気道感染に対する感染防御応答を誘導することが示唆された。一方、気管支肺胞洗浄液中のウイルス RNA 量は個体によって大きく異なり、下気道における感染防御応答の判定は困難であった。また、肺組織の病理組織学的解析の結果、DS-5670a 投与により、SARS-CoV-2 感染後の炎症が増悪しないことが示唆された。

2.2 安全性薬理

カニクイザルの 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験（1 回/2 週、計 3 回、10、30、及び 100 µg/body）及び 4 週間回復性試験では、最高用量の 100 µg/body まで血圧、心電図、及び心拍数などの心血管系、機能観察総合評価法（functional observational battery）による中枢神経系、並びに呼吸数と血液ガス測定による呼吸系の検査に影響は認められなかった。したがって、DS-5670a は心血管系、中枢神経系、及び呼吸系に対して臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと考えられた。

3. 薬物動態試験

3.1 分析法

血漿中及び組織中 MAFB-7566a はバリデートした定量的ポリメラーゼ連鎖反応法により定量した。血漿中 T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法にて測定した。 [¹⁴C]標識 T168-1857a を用いた試験では、生体試料中放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィにより評価した。T168-1857a の代謝物の分析には、ラジオ高速液体クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いた。

3.2 トキシコキネティクス

DS-5670a のトキシコキネティクス評価をラット及びカニクイザルの 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験、並びにラット生殖発生毒性試験で実施した。ラットでは、50 µg/body までの投与量で、MAFB-7566a、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG の全身曝露が確認され、C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴って増加した。また、反復投与によって C_{max} 及び AUC は減少した。カニクイザルでは、100 µg/body までの投与量でいずれの測定対象物質も全身曝露が確認され、C_{max} 及び AUC は概ね用量の増加に伴って増加した。また、反復投与によって MAFB-7566a 及び T168-1857a の C_{max} 及び AUC は減少したが、PEG₂₀₀₀-DMG には顕著な変化はみられなかった。また、TK に顕著な雌雄差は認められなかった。

3.3 分布

ラットに DS-5670a（40 µg/body）を単回筋肉内投与後、MAFB-7566a 濃度は投与部位の筋肉中で最も高く、その後比較的速やかに低下した（t_{1/2}: 11.4 時間）。また、投与部位の筋肉に次いで、MAFB-7566a 濃度は膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、及び脾臓で比較的高く、その

濃度は長期間持続した (t1/2: 140~211 時間)。上記の組織と比較して、血漿及びその他の組織 (肝臓、肺、腎臓、膵臓、脳、心臓、大腿骨髄、胸腺、甲状腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、精巣、及び卵巣) の MAFB-7566a 濃度は低かった。投与 1 時間後の MAFB-7566a 濃度は、1 回目投与後と比較して、2 回目投与後に、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、脾臓、及び甲状腺において増加したが、血漿中濃度は減少した。2 回目投与後、MAFB-7566a は、腎臓、膵臓、心臓、胸腺、十二指腸、精巣、及び卵巣では定量下限未満であり、その他の組織中の濃度は、1 回目投与後とほぼ同等又はそれ以下であった。

3.4 T168-1857a の分布、代謝、及び排泄

ラットに¹⁴C標識 T168-1857a を含む LNP-mRNA (mRNA は EGFP) を単回筋肉内投与後、放射能濃度は投与部位の筋肉で最も高く、次いでリンパ節及びリンパ液、さらに脾臓、肝臓、及び副腎においても比較的高い放射能が認められ、それ以外の組織では血液と同等かそれ以下の濃度であった。放射能は投与部位の筋肉からリンパ経路を介してゆっくりと吸収され、血流に到達した一部は脾臓や肝臓に取り込まれ、これら組織における放射能濃度の減衰は緩やかであった (~168 時間)。また、168 時間までに、投与した全放射能のうち 2.8% が尿中、13.3% が呼気中、6.8% が糞中に排泄され (トータルで 22.9%)、多くの放射能 (75.0%) が体内に残存した (主に投与部位筋肉及びリンパ節)。最も高い放射能が残存した筋肉内では、T168-1857a に加え、2 ヲ所のエステル結合の片方又は両方が加水分解された代謝物が認められた。

4. 毒性試験

4.1 反復投与毒性試験

ラット 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (1 回/2 週、計 3 回投与、5、15、及び 50 µg/body) 及び 4 週間回復性試験では、50 µg/body 群で投与部位の一過性の硬結及び体温上昇が認められた。血液学的検査では、5 µg/body 以上の群で白血球、好中球、好酸球、及びフィブリノゲンの増加あるいは増加傾向、15 µg/body 以上の群で APTT の延長、50 µg/body 群で血小板の減少がみられた。血液化学的検査では、5 µg/body 以上の群でアルブミン濃度及び A/G 比の減少、並びにグロブリン濃度の増加が認められた。サイトカイン測定では、5 µg/body 以上の群で Cxcl10 の増加がみられた。剖検では、すべての DS-5670a 群において肉眼的に投与部位の白色巣が認められた。病理組織学的検査では、投与部位において 5 µg/body 以上の群で筋線維の変性・壊死並びに間質の炎症性細胞浸潤及び水腫、15 µg/body 以上の群で間質の出血、50 µg/body 群で間質の鉍質沈着が観察された。以上のすべての変化は、休薬期間終了時に回復あるいは回復傾向を示した。本試験で認められた変化は、いずれも被験物質による投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられ、被験物質起因の全身毒性は 50 µg/body まで認められなかったことから、無毒性量 (no-observed-adverse-effect-level: NOAEL) は 50 µg/body と判断した。

カニクイザル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (1 回/2 週、計 3 回、10、30、及び

100 µg/body) 及び 4 週間回復性試験では、血液学的検査及び血液化学的検査において、10 µg/body 以上の群でフィブリノゲン及び C 反応性タンパクの増加、100 µg/body 群で好中球の増加が認められた。血清補体成分測定では、30 µg/body 以上の群で CH50 の減少、100 µg/body 群で雌雄各 1 例に C3 の増加傾向、雌 1 例に C3 及び C4 の減少傾向が認められた。血漿中サイトカイン測定では、30 µg/body 以上の群でインターロイキン (interleukin: IL) -6 の上昇が認められた。剖検では、30 µg/body 群の雄 1 例に腸骨リンパ節の腫大、100 µg/body 群で投与部位の白色巣がみられた。病理組織学的検査では、10 µg/body 以上の群で投与部位に間質の炎症性細胞浸潤及び水腫、100 µg/body 群で筋線維の変性・壊死が認められたほか、30 µg/body 群で肉眼的に腫大のみられた腸骨リンパ節におけるリンパ濾胞の過形成が認められたが、その他の全身臓器に病変は認められなかった。以上の変化は、いずれも休薬期間終了時に回復あるいは回復傾向を示した。本試験で認められたすべての変化は、被験物質による投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられ、被験物質起因の全身毒性は 100 µg/body 群までみられなかったことから、NOAEL は 100 µg/body と判断した。

4.2 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、及びラット骨髄を用いた小核試験の結果はいずれも陰性であり、DS-5670a は遺伝毒性を示さないと判断した。

4.3 生殖発生毒性試験

ラットの胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、15 及び 50 µg/body 群の母動物で投与部位に一過性の硬結が認められた。また、胎児及び F1 出生児ではいずれの DS-5670a 群においても被験物質起因の変化はみられなかった。母動物で認められた変化は、被験物質による投与部位局所の免疫反応及び炎症性変化に関連するものと考えられたことから、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する NOAEL は 50 µg/body と判断した。

4.4 局所刺激性試験

ウサギの 4 週間間歇筋肉内投与刺激性試験 (1 回/2 週、計 3 回、100 µg/body) 及び 2 週間回復性試験では、最終投与翌日の剖検で、投与部位の出血及び白色化が認められ、病理組織学的検査では、投与部位に出血、水腫、細胞浸潤、変性、壊死、多核巨細胞を伴う鉍質沈着、及び肉芽腫性炎が認められた。最終投与 2 週後の剖検では投与部位の褐色化が認められ、病理組織学的検査では、細胞浸潤、線維化、再生、及び多核巨細胞を伴う鉍質沈着が観察された。最終投与翌日と比較して細胞浸潤の程度が軽減し、線維化及び再生は組織修復過程の一環と考えられることから、投与部位の一連の変化には回復性があると考えられた。以上、投与部位において被験物質投与に起因する変化が認められたが、これらは被験物質投与

による免疫反応と考えられ、回復性があること、並びに一般状態及び体重に異常が認められなかったことから、忍容性のある変化と判断した。

4.5 その他の毒性試験

LNP の構成成分である 4 種類の脂質（コレステロール、DSPC、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG）は新添加剤に該当するが、これらを製剤として含む DS-5670a を用いて実施した毒性試験で毒性学的懸念が示されず、ヒトの投与量に対する安全域が確認された。また、臨床使用実績のない T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験及び TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験の結果はいずれも陰性であり、両脂質は *in vitro* で遺伝毒性を示さなかった。

5. 総括及び結論

5.1 薬理作用

BALB/c マウスとカニクイザルで、DS-5670a を 3 週間隔で 2 回筋肉内投与後、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性が認められた。マウスでは、血中抗 RBD IgG 価の上昇が用量依存的に認められ、血中抗 SARS-CoV-2 中和活性と血中抗 RBD IgG 価に相関が認められた。したがって、臨床試験において、用量を漸増させることで DS-5670a の推奨用量を検討することが可能であり、血中抗 RBD IgG 価が SARS-CoV-2 に対する血中抗 SARS-CoV-2 中和活性の代替マーカー候補となることが示唆された。また、マウスでは、DS-5670a により Th1 に偏向した Th 応答プロファイルが認められた。したがって、DS-5670a の Th2 に起因する感染増悪リスクは低いことが示唆された。

カニクイザルでは、DS-5670a の 2 回目投与 3 週後に、SARS-CoV-2 起源株を感染させたところ、感染初期から SARS CoV-2 感染に対する感染防御効果が示唆された。また、病理組織学的検査の結果、DS-5670a 投与により、SARS-CoV-2 感染後の炎症が増悪しないことが示唆された。

カニクイザルを用いた間歇筋肉内投与毒性試験の中で実施した安全性薬理的評価の結果、DS-5670a は心血管系、中枢神経系、及び呼吸系に対して臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと考えられた。

5.2 薬物動態

ラット及びカニクイザルの間歇筋肉内投与毒性試験、並びにラット生殖発生毒性試験でのトキシコキネティクス評価では、MAFB-7566a、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG のうち、カニクイザルの PEG₂₀₀₀-DMG を除くすべてで反復投与に伴う全身曝露の低下が確認された。

DS-5670a をラットに単回筋肉内投与後、MAFB-7566a 濃度は投与部位の筋肉、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、及び脾臓で比較的高く、投与部位の筋肉を除き、これらの組織では長期間持続した。血漿及びその他の組織での MAFB-7566a の曝露量は、上記の組織での曝露量よりも低かった。投与 1 時間後の MAFB-7566a 濃度は、1 回目投与後と比較して、2 回目

投与後に、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、脾臓、及び甲状腺において増加したが、血漿中濃度は減少した。

5.3 毒性

DS-5670a の毒性をラット及びカニクイザルの間歇筋肉内投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラットの生殖発生毒性試験、並びにウサギの局所刺激性試験で評価した。

ラット 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、5 µg/body 以上の群で投与部位局所の免疫反応に関連すると考えられる所見がみられたが、被験物質に起因する全身毒性は 50 µg/body 群までみられなかったことから、NOAEL は 50 µg/body と判断した。カニクイザル 4 週間間歇筋肉内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、10 µg/body 以上の群で投与部位局所の免疫反応に関連する所見がみられたが、被験物質に起因する全身毒性は 100 µg/body 群までみられなかったことから、NOAEL は 100 µg/body と判断した。遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、及びラット骨髄を用いた小核試験の結果がすべて陰性であったことから、DS-5670a は遺伝毒性を示さないと判断した。ラット生殖発生毒性試験では、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代発生、次世代の出生前及び出生後の発生に対する影響がみられなかったことから、NOAEL は 50 µg/body であると判断した。ウサギ 4 週間局所刺激性試験及び 2 週間回復性試験では、投与部位局所の免疫反応に関連すると考えられる所見のほとんどが最終投与 2 週間には消失、あるいは修復過程にあったことから、忍容性のある変化と判断した。

LNP の構成成分である 4 種類の脂質（コレステロール、DSPC、T168-1857a、及び PEG₂₀₀₀-DMG）は新添加剤に該当するが、これらを製剤として含む DS-5670a を用いて実施した毒性試験で毒性学的懸念が示されず、ヒトの投与量に対する安全域が確認された。また、臨床使用実績のない T168-1857a 及び PEG₂₀₀₀-DMG の遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験及び TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験の結果はいずれも陰性であり、両脂質は *in vitro* で遺伝毒性を示さなかった。

以上、非臨床試験で評価した DS-5670a の薬理作用、薬物動態、及び毒性の特性は、COVID-19 予防ワクチンとして DS-5670a を臨床使用することの妥当性を裏付けるものである。DS-5670a は、SARS-CoV-2 に対する中和抗体及び Th1 に偏向した免疫応答を誘導できる可能性が高いと考えられる。