Pfizer Bericht_Japanische Regierung.pdf

(Aus dem Japanischen übersetzt mit Hilfe von Deep-L)

SARS-CoV- 2 mRNA-Impfstoff (BNT162, PF-0 7302048)

2.6.4 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Studie PFIZER CONFIDENTIAL Seite 1INHALTSVERZEICHNISTABELLEN.....

.1LISTE DER ZAHLEN.....

1In diesem Abschnitt verwendete Begriffe und Abkürzungen

21.Zusammenfassung.....
32.AnalytischeMethoden.....

43. Absorption.....

44. Verteilung.....

55. stoffwechsel.....

76. Ausscheidung.....

97. Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Medikamenten

98. Andere pharmakokinetische Studien.....

99. Diskussion und Schlussfolgerungen.....

910. Abbildungen und Tabellen.....

10 Referenzen.....

10 LISTE DER TABELLE 1 Pharmakokinetik von ALC- 0315 und ALC-0159 bei intravenöser Verabreichung von Luziferase-RNA-verkapselten LNPs an Wistar-Han-Ratten in einer Dosis von 1 mg RNA/kg. ....

4 ABBILDUNGSVERZEICHNIS Abbildung 1 Plasma- und Leberkonzentrationen von ALC- 0315 und ALC-0159 bei intravenöser Verabreichung von Luziferase-RNA-verkapselten LNPs an Wistar-Han-Ratten in einer Dosis von 1 mg RNA/kg. ..... .

5 Abbildung 2 In-vivo-Lumineszenz in BALB/c-Mäusen, die intramuskulär mit Luziferase-RNA-verkapselten LNPs behandelt wurden: .....

6 Abbildung 3 Geschätzte In-vivo-Stoffwechselwege von ALC-0315 bei verschiedenen Tierarten:

8 Abbildung 4 Geschätzter In-vivo-Stoffwechselweg von ALC-0 159 bei verschiedenen Tierarten:

9 Maskierungspunkt: unter Abgleich

SARS-CoV- 2 mRNA-Impfstoff (BNT162, PF-0 7302048)

2.6.4 Zusammenfassende Darstellung der pharmakokinetischen Studie Begriffe, Abkürzungen und Akronyme, die in diesem Abschnitt verwendet werden Unabgekürzte Ausdrücke oder Definitionen ALC-0159PEG zu diesem Produkt hinzugefügt Lipid ALC-0315Aminolipid, das Clozapin zugesetzt wurde [3H]-CHE Radiolmarkierter [Cholesteryl-1,2-3H(N)]-Cholesteryl Hexadecylether: Radiomarkierter [Cholesteryl-1,2-3H(N)]-Cholesteryl Hexadecylether DSPC 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin: 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin

GLP Good Laboratory Practice: Standard for the conduct of non-clinical studies on the safety of medicinal products

LNP Lipid- Nanopartikel: Lipid-Nanopartikel

modRNukleosid-modifizierte mRNA: Modifizierte Nukleosid-mRNA

mRNAMessenger RNA: Messenger RNAm/zm/z (m-über-z): Dimensionslose Größe, die man erhält, wenn man die Masse eines Ions durch die einheitliche atomare Masseneinheit (=Dalton) teilt.

PEG Polyethylenglykol: Polyethylenglykol

PK Pharmakokinetik: Pharmakokinetik

RNA Ribonukleinsäure: Ribonukleinsäure S9Supernatant Überstehende Fraktion, die aus Leberhomogenat durch Zentrifugation bei 9000 g gewonnen wird

SARS-CoV- 2 mRNA-Impfstoff (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Studie

31.ZusammenfassungBNT162b2 (BioNTech Codenummer: BNT162, Pfizer Codenummer: PF- (BioNTech-Code: BNT162, Pfizer-Code: PF-07302048) ist eine modifizierte Nukleosid-mRNA (modRNA), die für das Spike-Glykoprotein (S-Protein) des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in voller Länge kodiert und als Kern eines mRNA-Impfstoffs gegen eine SARS-CoV-2-Infektion entwickelt wird. In der Formulierung von BNT162b2 wurden zwei funktionelle Lipide, ALC-0315 (Aminolipid) und ALC-0159 (PEG-Lipid), und zwei strukturelle Lipide, DSPC (1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) und (fehlt).

Um die präklinische Pharmakokinetik von BNT 162b2-verkapselten LNPs zu bewerten, wurde die Absorption von ALC-0315 und ALC-0 159 in LNPs untersucht.

Um die nicht-klinische Pharmakokinetik von BNT 162b2-verkapselten LNPs zu evaluieren, haben wir in vivo und in vitro Studien durchgeführt, um die Absorption (PK), den Metabolismus und die Ausscheidung von ALC-0315 und ALC-0 159, die in den LNPs enthalten sind, zu bewerten, sowie Biodistributionsstudien unter Verwendung von Luciferase oder radioaktiv markierten Lipiden als alternative Reporter für BNT 162b2.

Aufgrund der Tatsache, dass bei der Entwicklung von Impfstoffen zur Prävention von Infektionskrankheiten eine systemische Expositionsabschätzung nicht erforderlich ist (WHO, 2005; Guidelines for Nonclinical Studies of Vaccines for the Prevention of Infectious Diseases)1,2 , haben wir keine PK-Studien mit intramuskulärer Verabreichung von BNT162b2-verkapselten LNPs durchgeführt.

Die beiden anderen im Medikament enthaltenen Lipide (Cholesterin und DSPC) sind natürlich vorkommende Lipide und werden vermutlich auf die gleiche Weise verstoffwechselt und ausgeschieden wie körpereigene Lipide. Außerdem wird BN T162b2 in den Aufnahmezellen durch Ribonuklease abgebaut und durch Nukleinsäure metabolisiert, und es wird erwartet, dass das von BN T162b2 abgeleitete S-Protein einer Proteolyse unterzogen wird. Als alternativen Reporter von BNT162b2 haben wir LNPs hergestellt, die Luziferase-RNA verkapseln (Luziferase-RNA wurde in LNPs mit der gleichen Lipidzusammensetzung wie BNT162b2-verkapselte LNPs verkapselt; im Folgenden als "Luziferase-RNA" bezeichnet). In der PK-Studie wurden Plasma-, Urin-, Kot- und Leberproben über

einen bestimmten Zeitraum gesammelt und die Konzentrationen von ALC-0315 und ALC-0159 in jeder Probe gemessen.

Die Ergebnisse

TABELLE1 ルシフェラーゼRNA sequestriert in LNP von Wistar Hanラット bei einer Dosierung von 1 mg RNA/kg bei intravenöser Verabreichung des Medikaments ALC- 0315 およ ALC-0159

- Abbildung 1 Plasma- und intrahepatische Konzentrationen von ALC- 0315 und ALC-0159 bei einer Dosierung von 1 mg RNA/kg, intravenös verabreicht durch Wistar Hanrat für RNA-verkapselte LNP.
- Abbildung 2 BALB/c Beuteltier durch Injektion von RNA-verkapseltem LNP in die Sehne des RPF Abbildung 3 Putativer Stoffwechselweg von ALC-0315 in verschiedenen Tierarten
- Abbildung 4 Mutmaßliche intragene Stoffwechselwege für ALC-0 159 in verschiedenen Tierspezies

Maskierungsinstitut: Einstellungen in Arbeit

In diesem Punkt werden Begriffe und Abkürzungen verwendet, die in der Definition von ALC-0159 dieses Mittels nicht enthalten sind. PEG-Lipid ALC-0315 Dieses Mittel ist mit [3H]-CHERadiol-markiertem [Cholesteryl-1,2-3H(N)]-Cholesteryl Hexadecyl Ether: Radioaktive Markierung［constituent-1, 2-3H(N)］Kopf Kisadecyl-DSPC1,2-distearoyl-sn-g lycero-3-phosphocholine: 1,2-Jestianol-sn-grisello-3-hoxhocholine

Die Entwicklung von BNT162b2 erfolgte auf Basis von 2 funktionellen Lipiden, ALC-03 15 (Aminolipid) und ALC-0159 (PEG-Lipid), und 2 konstitutiven Lipiden. Die nicht-klinische pharmazeutische Dynamik von BNT 162b2 verkapseltem LNP wurde bewertet. **In vivo- und in vitro-Tests mit BNT 162b2 als Ersatz für LNP wurden durchgeführt, um die intrakorporale Verteilung von Lipiden mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen zu bewerten, einschließlich der Absorption (PK), des Metabolismus und der Ausscheidung von ALC-0315 und ALC-0 159 durch LNP**. Das Experiment wurde durchgeführt.

Die Entwicklung eines Wakichins zum Zweck der Infektionsprävention ist für die Bewertung der Ganzkörperexposition notwendig (WHO, 2005; Non-clinical test of wakichin for infection prevention, Gaydrail).

Der PK-Test mit BNT162b2 wurde verkapselt in der LNP-Matrix durchgeführt. Die zwei Arten von anderen Lipiden (Conestrol und DSPC), die in diesem Mittel enthalten sind, sind natürlich vorkommende Lipide, und die intrinsischen Lipide werden auf die gleiche Weise metabolisiert und ausgeschieden.

Darüber hinaus wird BNT162b2 in den berücksichtigten Zellen dem Nukleinsäure-Stoffwechsel unterworfen und BNT162b2 dem tamponukleolytischen Abbau. Dies ist notwendig, um den Metabolismus und die Ausscheidung der Bestandteile von BNT162b2 zu bewerten und um die Lipidzusammensetzung von BNT162b2 zu beurteilen. Die Konzentration von ALC- 0315 und ALC-0159 in jedem Testmaterial wurde in einem PK-Test mit Wistar H anlator nach intravenöser Verabreichung von LNP (LNP verkapselt mit ルシ フェラーゼ RNA) gemessen, und es wurden Plasma-, Urin-, Fäkal- und Leberproben über die Zeit genommen.

Die gesamte nicht-klinische pharmakokinetische Auswertung deutet darauf hin, dass LNP, das in den Blutkreislauf gelangt, in der Leber verteilt wird. Es wurde angenommen, dass Metabolismus und fäkale Ausscheidung am Verschwinden von ALC-0 315 bzw. ALC-0159 beteiligt sind.

Methodik Berichtsnummer: PF-07302048_06_072424

In einer nicht-GLP-naiven intravenösen PK-Studie an Ratten (Abschnitt M2.6.4.3) wurden die konstituierenden Lipide von LNP Wir haben eine LC/MS-Methode mit ausreichender Leistung entwickelt, um die Konzentrationen von ALC-0315 und ALC-0159, den konstituierenden Lipiden von LNP, in einer intravenösen PK-Studie an Ratten ohne GLP zu quantifizieren (Abschnitt M2.6.4.3). In dieser Studie wurden jeweils 20 µl Plasma-, Leberhomogenat- (die Homogenate wurden aus Schnitten von drei Stellen der Leber hergestellt und gepoolt und gegebenenfalls mit einer Leerwertmatrix verdünnt), Urin- und Fäkalhomogenatproben (gegebenenfalls mit einer Leerwertmatrix verdünnt) mit Acetonitril, das einen internen Standard (PEG-2000) enthält, inkubiert.

Absorptionsbericht Nr.: PF-07302048_06_072424, Übersichtstabelle: 2.6.5.3

Um die interne Dynamik von ALC-0 315 und ALC-0159 zu untersuchen, wurde die Luciferase RNA-verkapselte LNPs wurden männlichen Wistar-Han-Ratten in einer Dosis von 1 mg RNA/kg intravenös verabreicht, und Plasma- und Leberproben wurden im Laufe der Zeit (0,1, 0,25, 0,5, 1, 3, 6 und 24 Stunden vor und 2, 4, 8 und 14 Tage nach der Verabreichung) durch spärliche Probenahme (3 Tiere/Zeitpunkt) gesammelt. Plasma- und Leberproben wurden durch spärliche Probenahme (3 Tiere/Zeitpunkt) gesammelt. Die Plasma- und Leberkonzentrationen von ALC-031 5 und ALC-01 59 wurden gemessen und die PK-Parameter wurden berechnet (Tabelle 1). ALC-0 315 und ALC-0159 waren im Blut bis 24 Stunden nach der Dosis gleichmäßig in der Leber verteilt. Die Plasmakonzentrationen lagen 24 Stunden nach der Verabreichung bei weniger als 1 % der maximalen Plasmakonzentration (Abbildung 1). Die scheinbaren Endphasen-Eliminationshalbwertszeiten (t½) waren in Plasma und Leber ähnlich und lagen zwischen 6 und 8 Tagen für ALC-0315 und zwischen 2 und 3 Tagen für ALC-0159.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Leber eines der Hauptgewebe ist, das ALC-0 315 und ALC-0 159 aus dem Blut aufnimmt.

Die Ergebnisse der urinären und fäkalen Konzentrationen von ALC-0315 und ALC-0159 in dieser Studie sind in Abschnitt M2.6.4.6 beschrieben. Tabelle 1 Wirkstoffkonzentrationen von ALC-0315 und ALC-0159 nach intravenöser Verabreichung von Luciferase-RNA-verkapselten LNPs in einer Dosis von 1 mg RNA/kg an Wistar-Han-Ratten.

In dieser Studie wurden Luciferase-RNA-verkapselte LNPs drei weiblichen BALB/c-Mäusen verabreicht, um die Biodistribution von BNT162b2 unter Verwendung der Luciferase-Lumineszenz als Surrogatmarker zu untersuchen. In dieser Studie wurden Luziferase-RNA-verkapselte LNPs **intramuskulär in die linke und rechte Hinterpfote von Mäusen** in einer Dosis von jeweils 1 µg RNA (insgesamt 2 µg RNA) verabreicht. Danach wurde 5 min vor dem Nachweis der Luciferase-Lumineszenz Luciferin, ein lumineszierendes Substrat, intraperitoneal verabreicht. Die In-vivo-Lumineszenz wurde unter Isofluran-Anästhesie 6 und 24 h nach der Verabreichung sowie nach 2, 3, 6 und 9 Tagen mit Xenogen IVIS Spectrum gemessen. Die Luciferase-Protein-Expression im selben Individuum wurde ausgewertet.

Die Expression von Luciferase an der Verabreichungsstelle wurde ab 6 Stunden nach der Verabreichung beobachtet und verschwand bis 9 Tage nach der Verabreichung. Die Expression von Luciferase in der Leber wurde ebenfalls ab 6 Stunden nach der Dosis beobachtet und verschwand bis 48 Stunden nach der Dosis.

Wie in Abschnitt M2.6.4.3 ausführlich beschrieben, war die Leber die Hauptquelle für ALC-0315 und ALC-0159, wenn Ratten intravenös luciferase-verkapselte LNPs verabreicht wurden. Wie in Abschnitt

3 ausführlich beschrieben, wurde bei der intravenösen Verabreichung von Luziferase-RNA-verkapselten LNPs an Ratten die Leber als Hauptverteilungsorgan von ALC-0315 und ALC-0159 vermutet, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmt, in der ALC-0315 und ALC-0159 intramuskulär an Mäuse verabreicht wurden. In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten (Abschnitt M2.6.6.3) wurden keine toxischen Befunde beobachtet, die auf eine Leberschädigung hinweisen.

SARS-CoV- 2 mRNA-Impfstoff (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Zusammenfassende Erklärung der pharmakokinetischen Studie

Abbildung 2 In vivo-Lumineszenz bei **BALB/c-Mäusen, die intramuskulär** mit Luziferase-RNA-verkapselten LNPs behandelt wurden, Weibchen und Männchen Wistar Han-Ratten wurden intramuskulär [3H]-Cholesterylhexadecylether ([3H]-CHE)-markierte LNPs, die Luciferase-RNA enthielten, in einer Dosis von 50 µg RNA injiziert. Blut-, Plasma- und Gewebeproben wurden von 3 männlichen und 3 weiblichen Tieren nach 15 min und 1, 2, 4, 8, 24 und 48 h nach der Dosis entnommen und die Biodistribution von LNP wurde durch Messung der Radioaktivitätskonzentration mittels Flüssigszintillationszählung bewertet. Die höchsten Radioaktivitätskonzentrationen wurden an der Verabreichungsstelle sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu allen Messzeitpunkten beobachtet.

Die Plasma-Radioaktivitätswerte waren 1 bis 4 Stunden nach der Dosis am höchsten. Die höchsten Radioaktivitätswerte in diesen Geweben wurden 8 bis 48 Stunden nach der Dosis beobachtet.

Die Gesamtwiederfindungen der Radioaktivität bezogen auf die Dosis außerhalb des Dosisbereichs waren in der Leber am höchsten (bis zu 18 %) und in der Milz (≤1,0 %), den Nebennieren (≤0,11 %) und den Eierstöcken (≤0,095 %) signifikant niedriger als in der Leber. Die mittleren Radioaktivitätskonzentrationen und Gewebeverteilungsmuster waren bei Männern und Frauen ähnlich, was darauf hindeutet, dass die Biodistribution des von BNT162b2 kodierten Antigens von der LNP-Verteilung abhängt. Die Lipidzusammensetzung der in dieser Studie verwendeten Luziferase-RNA-verkapselten LNPs war identisch mit der der Applikationsformulierung von BNT162b2, was darauf hindeutet, dass die Ergebnisse dieser Studie die Verteilung von BN T162b2-verkapselten LNPs darstellen.

Seite 75. Stoffwechsel Berichtsnummern: 01049- 008, 01049- 009, 01049- 010, 01049- 020 01049- 020, 01049- 021, 01049- 022, PF-07302048_05_043725, Übersichtstabelle: 2.6.5.10A, 2.6.5.10B, 2.6.5.10C, 2.6.5.10DCD-1/ICR-Mäuse, Wistar Han oder Sprague Dawley-Ratten

Die In-vitro-Stoffwechsel-Stabilität von ALC-0315 und ALC-0159 wurde unter Verwendung von Leber-Mikrosomen, Leber-S9-Fraktionen und Hepatozyten von krebsfressenden Affen und Menschen untersucht. ALC-0315 oder ALC-0159 wurde zu hepatischen Mikrosomen oder hepatischen S9-Fraktionen (inkubiert für 120 min) oder Hepatozyten (inkubiert für 240 min) jeder Tierspezies zugegeben, und der Prozentsatz des unveränderten Wirkstoffs nach der Inkubation wurde bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, dass ALC-0315 und ALC-0159 in beiden Tierspezies und Testsystemen metabolisch stabil waren, und der endgültige Prozentsatz des unveränderten Arzneimittels betrug mehr als 82 %. Darüber hinaus wurden die Stoffwechselwege von ALC-0315 und ALC-0159 in vitro und in vivo untersucht. In diesen Studien wurde der In-vitro-Metabolismus unter Verwendung von Blut, Leber-S9-Fraktionen und Hepatozyten von CD-1-Mäusen, Wistar-Han-Ratten, krabbenfressenden Makaken und **Menschen** (H Human) untersucht. Darüber hinaus wurden Plasma-, Urin-, Kot- und Leberproben, die in der PK-Studie an Ratten gesammelt wurden, zur Bewertung **des In-vivo-Metabolismus** verwendet (Abschnitt M2.6.4.3).

Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl ALC-0315 als auch ALC-0159 langsam durch Hydrolyse von Ester- bzw. Amidbindungen verstoffwechselt wurden, und die in den Abbildungen 3 und 4 dargestellte Hydrolyse wurde bei allen untersuchten Tierarten beobachtet.

Abbildung 3 Geschätzter In-vivo-Stoffwechselweg von ALC-0315 in verschiedenen Tierspezies H: Mensch, Mk: Affe, Mo: Maus, R: Ratte ALC-0315 wird durch zwei aufeinanderfolgende Esterhydrolysen metabolisiert. Durch diese beiden Hydrolysevorgänge entsteht zunächst ein Monoester-Metabolit (m/z 528) und anschließend ein doppelt entesterter Metabolit (m/z 290).

Der doppelt veresterte Metabolit wurde weiter zu einem Glucuronid-Konjugat (m/z 466) metabolisiert, das in einer Ratten-PK-Studie nur im Urin nachgewiesen wurde. Das Glucuronid-Konjugat wurde nur im Urin im Ratten-PK-Test nachgewiesen, und das saure Produkt der beiden Hydrolysen war 6-**Hexyldecanoat** (m/z255). in Blut (Mo, R) in Hepatozyten (Mo, R, Mk, H) in Leber S9 (Mo, R, **H**) in Plasma (R), in Blut.

Abbildung 4 Geschätzte In-vivo-Stoffwechselwege von ALC-0159 in verschiedenen Tierspezies H: Mensch, Mk: Affe, Mo: Maus, R: Ratte

Der Hauptstoffwechselweg von ALC-0159 war die Hydrolyse von Amidbindungen zu N,N-Ditetradecylamin (m/z 410). Dieser Metabolit wurde im Blut von Mäusen und Ratten sowie in Hepatozyten und hepatischen S9-Fraktionen von Mäusen, Ratten, Affen und Menschen nachgewiesen. In In-vivo-Proben wurden keine Metaboliten von ALC-0159 identifiziert.

6. Die unveränderten Formen von ALC-0315 und ALC-0159 wurden im Urin nicht nachgewiesen. Andererseits wurden unveränderte Formen von ALC-0315 und ALC-0159 in den Fäkalien in einem Verhältnis von ca. 1% bzw. 50% pro Dosis nachgewiesen. Wie in Abbildung 3 dargestellt, wurden Metaboliten von ALC-0 315 im Urin nachgewiesen.

7. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionsstudien **Für diesen Impfstoff wurden keine pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt.**

8. Andere pharmakokinetische Studien **Für diesen Impfstoff wurden keine anderen pharmakokinetischen Studien durchgeführt.**

9. Diskussion und Schlussfolgerungen In der PK-Studie an Ratten sanken die ALC-0315-Konzentrationen im Plasma und in der Leber bis 2 Wochen nach der Verabreichung auf etwa 1/7000 bzw. 1/4 der höchsten Konzentrationen und die ALC-0159-Konzentrationen auf etwa 1/8000 bzw. 1/250 der höchsten Konzentrationen.

Die Halbwertszeit t½ war in Plasma und Leber ähnlich und lag zwischen 6 und 8 Tagen für ALC-0315 und zwischen 2 und 3 Tagen für ALC-0159. Die unveränderte Form von ALC-0315 wurde nicht im Urin oder in den Fäkalien nachgewiesen, aber die Monoester und doppelt entesterten Metaboliten wurden in den Fäkalien und in den Plasmaproben nachgewiesen, die in der PK-Studie an Ratten gesammelt wurden. Der Monoester-Metabolit, der doppelte Umesterungsmetabolit und 6-Hexyldecanoat wurden jedoch in Fäkalien und Plasmaproben, die im PK-Test an Ratten gesammelt wurden, nachgewiesen, und das Glucuronid-Konjugat des doppelten Umesterungsmetaboliten wurde im Urin nachgewiesen. **Es wird angenommen, dass dieser Stoffwechselprozess der Hauptmechanismus für das Verschwinden von ALC-0315 ist, aber es wurden keine quantitativen Daten zur Überprüfung dieser Hypothese gewonnen.**

In-vitro-Metabolisierungsexperimente zeigten, dass ALC-0159 langsam durch Hydrolyse von Amidbindungen metabolisiert wird. In Blut (Mo, R), Hepatozyten (Mo, R, Mk, **H**) und Leber S9 (Mo, R, Mk, **H**) N,N-Ditetradecylamin m/z410 Maskierungsort: unter Anpassung

Da die Biodistribution des von BNT162b2 kodierten Antigens von der Verteilung des LNP abhängt, haben wir BALB/c-Mäusen intramuskulär luciferase-RNA-verkapseltes LNP verabreicht und die Biodistribution des alternativen Reporterproteins untersucht.

Infolgedessen wurde eine Luziferase-Expression an der Verabreichungsstelle und auch in der Leber beobachtet, obwohl das Expressionsniveau niedriger war als in der Leber. Die Expression von Luciferase an der **Verabreichungsstelle wurde ab 6 Stunden nach der Verabreichung beobachtet und verschwand bis 9 Tage nach der Verabreichung**. Die Expression von Luziferase in der **Leber wurde ab 6 Stunden nach der Verabreichung beobachtet und verschwand bis 48 Stunden** nach der Verabreichung. Die Verteilung in der Leber wurde als Hinweis darauf gewertet, dass lokal verabreichtes, mit Luciferase-RNA verkapseltes LNP das zirkulierende Blut erreichte und von der Leber aufgenommen wurde. Wurde radioaktivitätskonjugierte Luziferase-RNA-verkapselte LNP intramuskulär an Ratten verabreicht, wurde die höchste Radioaktivitätskonzentration am Ort der Verabreichung beobachtet. Die höchsten Radioaktivitätswerte wurden in der Leber nachgewiesen, gefolgt von der Milz, der Nebenniere und dem Eierstock, aber die Gesamtwiederfindung der Radioaktivität im Verhältnis zur Dosis war in diesen Geweben deutlich geringer als in der Leber.

Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung überein, dass die Luziferase-Expression in der Leber in der Maus-Biodistributionsstudie beobachtet wurde. In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten wurden keine Befunde beobachtet, die auf eine Leberschädigung hinweisen (Abschnitt M2.6.6.3). Diese nicht-klinischen pharmakokinetischen Auswertungen weisen darauf hin, dass LNP, das in den Kreislauf gelangt, in der Leber verteilt wird. Metabolismus und fäkale Ausscheidung waren am Verschwinden von ALC-0 315 bzw. ALC-0 159 beteiligt.

10 Abbildungen und Tabellen finden Sie im Text und in der Übersichtstabelle. Anhang 1: Leitlinien zur nicht-klinischen Bewertung von Impfstoffen, World Health Organization; 2005:31-63.2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccines for the prevention of infectious diseases (Pharmaceutical and Food Safety Inspection Service No. 0527-1, May 27, 2010) Maskierungsbereich: unter Anpassung

ALC-0159 = 2- [(polyethylene glycol)-2 000]-N,N-ditetradecylacetamide), a proprietary polyethylene glycol-lipid included as an excipient in the LNP formulation used in BNT162b2;

ALC-0315 = (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), a proprietary amin olipid included as an excipient in the LNP formulation used in BNT162b2;

IM = Intramuscular; IV = Intravenous; LNP = li pid nanoparticles;

S9 = Supernatant fraction obtained from liver homogenate by centrifuging at 9000 g.

a. La Jolla, California.

b. Germany.

c. UK.

d. China.

e. Groton, Connecticut.

Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)