

提 言

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」 再構築に関する提言： 遺伝子導入型製剤の安全性評価を踏まえて

上田 潤^{1)*1} 三代川真梨子²⁾ 北川亜希子²⁾ 児玉慎一郎³⁾
吉野 真人⁴⁾ 井上 正康⁵⁾ 村上 康文⁶⁾ 福島 雅典^{7)*1}

- 1) 旭川医科大学 医学部医学科 先端医科学講座
- 2) キタリス株式会社
- 3) 医療法人社団それいゆ会
- 4) 蒲田よしのクリニック
- 5) 健康科学研究所 現代適塾
- 6) 東京理科大学 先進工学部 生命システム工学科
- 7) 一般財団法人LHS 研究所

Proposal to Revise the “Guidelines for Nonclinical Studies of Vaccines for Infectious Disease Prevention”: Safety Evaluation Considerations for Gene-Transfer Products

Jun Ueda^{1)*1} Mariko Miyokawa²⁾ Akiko Kitagawa²⁾ Shinichiro Kodama³⁾
Masato Yoshino⁴⁾ Masayasu Inoue⁵⁾ Yasufumi Murakami⁶⁾ Masanori Fukushima^{7)*1}

- 1) Department of Advanced Medical Science, Asahikawa Medical University
- 2) Kitaris Co., Ltd.
- 3) Medical Corporation Soreiyu-Kai
- 4) Kamata Yoshino Clinic
- 5) Osaka City University, Gendai-Tekijuku
- 6) Department of Biological Science and Technology, Faculty of Advanced Engineering, Tokyo University of Science
- 7) Translational Research & Health Data Science, Learning Health Society Institute

*1 責任著者 (Corresponding Author)

Abstract

This paper highlights structural deficiencies and critical challenges within the current “Guidelines for Nonclinical Studies of Vaccines for Infectious Disease Prevention,” issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan, as applied to novel gene-transfer products such as modified mRNA lipid nanoparticle (modRNA-LNP) and self-amplifying mRNA-LNP (saRNA-LNP) formulations. We argue that these formulations are functionally equivalent to gene therapies due to their *in situ* translation mechanism. Accordingly, treating them under the same framework as conventional vaccines constitutes a categorical error. Consequently, essential nonclinical elements—including pharmacokinetic profiles, long-term safety, genotoxicity, carcinogenicity, and rigorous shedding studies (including quantification of LNP carriers and translated antigens shed via bodily fluids and exosomes)—remain insufficiently addressed in recently approved modRNA-LNP and saRNA-LNP formulations. Furthermore, critical gaps exist in the evaluation of multivalent vaccines and IgG subclass distribution, particularly IgG4 class switching. To properly address these complexities, it is necessary to employ diverse animal models that reflect varied genetic backgrounds and comorbidities. Given the uncertainties regarding the persistence and long-term effects of these mRNA-LNP platforms, this paper proposes the following: (1) the establishment of independent, rigorous standards aligned with gene therapy guidelines; (2) the creation of an impartial third-party evaluation body; and (3) the mandating of nationwide active surveillance as an indispensable fail-safe when long-term nonclinical trials are waived during public health emergencies. We therefore call for the implementation of these structural reforms to uphold scientific integrity and ensure public safety.

Key words

Nonclinical trials, Guidelines, mRNA vaccines, Gene therapeutics

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2026 ; 54 (1) : 29-53.

1. はじめに

我が国の医学部等の免疫学の講義で用いられている、「Janewayの免疫生物学（第9版、2019年、Murphy K, Weaver C. 監訳、笹月健彦、吉開泰信.）」という教科書にはワクチンについて下記のように記載されている¹⁾。

「ワクチンの開発が成功するためには、防御的な免疫応答を惹起する能力に加えて、いくつかの要件を備えていなければならない。まず、安全でなければならない。ワクチンは大勢の者に投与されなければならないため、ワクチン投与により死亡したり、ときにはその病気を発症したりすることがないようにしなければならない。このことは、わずかな毒性も許されないということの意味する。(723頁)」

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のパンデミックに伴い、特例承認²⁾された修飾mRNA脂質ナノ粒子製剤（以下、modRNA-LNP製剤）は、ワクチンとして接種が推進された。しかしその一方で、接種後の健康被害については、国内外において多数の報告が蓄積されつつあり^{3~5)}、その安全性評価の在り方が改めて問われている。現在、予防接種健康被害救済制度に基づき、申請を行った個人に対しては一定の補償が実施されているものの、modRNA-LNP製剤による全国的な健康被害の実態を把握するための大規模な疫学調査は、我が国においては、いまだ実施されていない。イスラエルなど、当該製剤を先行して接種した諸外国における接種後の有害事象報告を踏まえれば^{6,7)}、我が国においても慎重な判断が求められる状況であった。しかし、2021年より全国規模の接種が開始され、その後、副反応疑い報告制度に基づく死亡事例は、接種開始以降、一定の頻度で着実に増加を続け⁸⁾、2025年3月31日時点で累計2,295件に達している。一方、予防接種健康被害救済制度における新型コロナmodRNA-LNP製剤の健康被害認定件数は、2021年2月以降の累計で9,406件に上っており、現在も増加傾向が続いている⁹⁾。

このように、公表されている公的データのみを参照しても、本製剤の安全性プロファイルは既存の医薬品の常識を遥かに逸脱した被害規模を示している。教科書に明記された「極めて高度な安全域（safety margin）が要求される」という原則に照らしたとき、本来、国は当該製剤の接種を一時停止し、全国規模での健康被害調査及び市販後調査（post-marketing surveillance）を実施した上で、その結果に基づいて科学的な安全性評価を行うべきであった。これは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に明記された、国の基本的かつ不可欠な責務に基づく対応である。さらに、医薬品等行政評価・監視委員会からも、「新型コロナワクチンの安全性評価に関する意見」がすでに提出されていたことを踏まえると、行政側には体系的な対応が強く求められていたと言える¹⁰⁾。なお、ここで言う「健康被害調査」とは、予防接種法に基づく副反応疑い報告制度における個別事例の評価とは異なり、全国規模での前向きコホート研究や全数追跡調査といった、疫学的手法に基づく体系的な安全性評価を指す。

一方、副反応疑い報告制度はパッシブ・サーベイランス（受動的監視）に分類され、医師や医療機関からの自発的報告に依存している。このため、報告の遅延や漏れ、医師の判断に基づく報告バイアスが不可避免的に内在しており、実際の発生頻度や因果関係の精緻な評価には限界があるとされている。modRNA-LNP製剤のように新規モダリティを用いた医薬品においては、ワクチン接種群と非接種群を比較対照とする全国的かつ体系的な能動的調査（アクティブ・サーベイランス）の導入が不可欠である。実際、欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）や韓国疾病管理庁（KDCA）などにおいては、これらのアクティブ・サーベイランスが既に実施されている^{11~16)}。従って、我が国における未実施は国際的にも例外的であり、科学的合理性と国際整合性の両面から見て、早急な対応が求められる状況である。

当時は感染症の流行下にあり、効果的な治療薬

が限られていたことは事実である。しかしながら、医薬品である以上、重大な健康被害の報告が相次いだ段階で使用を一時停止し、安全性を再評価することは、医学・医療倫理及び薬機法の要請に照らしても不可欠な対応であった。実際、欧州の一部諸国では接種後の死亡例を受け、特定ロットの接種中止や一時停止措置が取られていた^{17, 18)}。

しかし、国は医薬品等行政評価・監視委員会からの意見¹⁰⁾や、諸外国における接種一時停止等の慎重な措置^{17, 18)}が示されていたにもかかわらず、具体的な対応を行うどころか、自己増幅型 mRNA-LNP 製剤など、新たな作用機序を持つ遺伝子製剤をワクチンとして審査・承認し¹⁹⁾、2024年10月から、ハイリスク群（高齢者等）を対象とする定期接種を開始する方針を打ち出した²⁰⁾。このような対応は、科学的妥当性及び公衆衛生の観点から、極めて重大な懸念が残る。同製剤の審査結果報告書によれば、その副作用プロファイルは modRNA-LNP 製剤と同様であったことから²¹⁾、同じような健康被害が発生することは容易に予想される。modRNA-LNP 製剤の広範な接種に伴い、大規模な副作用が報告された背景には、制度上の評価基準の不整備が一因として存在する。具体的には、当該製剤の審査において「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(以下、本ガイドライン)が製薬企業の申請基準として用いられた一方で、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) は、modRNA-LNP 製剤に特化した明示的な評価指針を整備していなかった。その結果、本来は本ガイドラインの明示的な適用対象外であるはずの modRNA-LNP 製剤について、制度上の位置付けが不明確なまま、審査実務において事実上の準用がなされた可能性が高い (Table 1)^{22~25)}。このことを裏付けるように、厚生労働省に対する行政文書開示請求 (開第3333号、行政文書開示決定通知書・厚生労働省発薬生0403第37号)によって開示されたファイザー社の文書の「2.6.4 薬物動態試験の概要文、1. まとめ」の項には「感染症予防を目的としたワクチンの開発では全身曝露量の評価を必要としな

いことを踏まえ (WHO, 2005 ; 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン)、BNT162b2 封入 LNP の筋肉内投与による PK 試験は実施しなかった。」と記載されていた。とりわけ、本ガイドラインは不活化ワクチンや組換えタンパクワクチンといった従来型ワクチンを主な対象としており、modRNA-LNP 製剤に特有の薬物動態特性や遺伝子導入に伴う安全性リスクへの対応は不十分である。また、これらの新規モダリティに対する追加的な評価基準が明示されていないことは、適切なリスク評価を困難にする制度的要因の一つと考えられる。

一方で、一般的な医薬品に対して求められている非臨床試験と比較した場合、本ガイドラインは、がん原性試験や遺伝毒性試験を欠くなど、その試験項目の網羅性や評価基準の厳格さにおいて明らかに不十分な点が多く (Table 2)^{22, 25~38)}、その差異は顕著である。特に、薬物動態や薬力学的特性を含め、科学的に未知の要素が多い modRNA-LNP 製剤に対して、本ガイドラインをそのまま準用し続けることは、ワクチンの安全性を担保するには制度上に限界があると考えられる。

WHO は 2020 年に modRNA ワクチン向けの規制考慮案を提示していたが、パンデミック下での緊急承認により、その案が普遍的に実装される前に接種が開始された³⁹⁾。2021 年に最終版ガイダンスが公表され、製造・品質・非臨床・臨床の各段階で、従来型ワクチンとは異なる慎重な評価が必要であることが明示されている⁴⁰⁾。これらを勘案すると、modRNA ワクチンを従来型と同じ基準で扱う妥当性には少なくとも疑義がある。

従って、本ガイドラインにおける制度的・構造的な課題を明確化し、特に modRNA-LNP 製剤など新たなモダリティに対する非臨床評価の不備が残されたまま準用が継続されている現状を踏まえると、今後も予防接種に起因する健康被害が発生するリスクが残されている。これらの制度的課題は、日本国内の評価体系のみならず、国際的なワクチン政策にも揺らぎが生じていることを示している。

Table 1 Evaluation of Comirnaty's compliance with nonclinical testing guidelines in Japan

日本におけるコミナティの非臨床試験ガイドライン適合性の評価

ファイザー社のコミナティは、感染症予防ワクチンに関する非臨床試験ガイドラインで求められる試験項目はすべてクリアしている。しかし、このガイドライン自体の基準が、一般医薬品の審査基準と比較して低いことが問題であった。特に、日本の規制当局ではがん原性試験や遺伝毒性試験が求められていないため、これらの試験は実施されていない（文献25より転載）。

	感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの記載 https://www.pmda.go.jp/files/000269127.pdf	ガイド ライン 適否	コミナティ筋注審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_A100_6.pdf
毒性試験			
単回投与 毒性試験	急性毒性の評価は必要であるが、通常、反復投与毒性試験の初回投与時の所見等で評価可能である。	○	ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験の初回投与後の結果から評価。
反復投与 毒性試験	通常、臨床での予定接種回数以上の投与を行う必要がある。用量は、臨床での1回接種量と同じ用量を目安とする。しかしながら、ヒトと同じ用量の投与が物理的に困難な場合は、少なくともヒトでの体重換算用量 (mg/kg 又は mL/kg) を超える投与量 (mg/kg 又は mL/kg) を設定することが必要である。	○	投与期間： 2週間 (1回/週：計3回) + 休薬3週 用量 (µg RNA/body)： 0, 100 0, 30
動物種/ モデルの 選択	ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いる。 その際、必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない。	○	ラット
性	規定なし。	○	雌雄
投与経路	原則として臨床適用経路とする。	○	筋肉内
薬理試験			
動物種/ モデルの 選択	ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いる。 その際、必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない。	○	BALB/c マウス
系統、性別、年齢	規定なし。	○	雌8例/群
投与経路	原則として臨床適用経路とする。	○	筋肉内投与
試験法	試験の目的に合致した感度と特異性が期待される試験法を採用する。	○	以下の免疫応答が評価された。 ・Sタンパク質S1及びRBDに対する特異的IgG抗体の検討 ・シュードウイルスを用いた中和抗体の検討 ・IgGサブタイプの検討 ・脾臓細胞におけるサイトカイン産生の検討
免疫原性の評価			
評価方法	ワクチンの免疫原性を評価する試験には感染予防又は発症予防との関連性が高いと予想される抗体の産生レベル、産生された抗体のクラス及びサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に影響を及ぼすサイトカイン産生の評価等が含まれる。	○	以下の免疫応答が評価された。 ・Sタンパク質S1及びRBDに対する特異的IgG抗体の検討 ・シュードウイルスを用いた中和抗体の検討 ・IgGサブタイプの検討 ・脾臓細胞におけるサイトカイン産生の検討
感染防御能の評価			
評価方法	ヒトでの感染・疾病を反映する動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原性微生物による感染又は発症の防御を評価項目とすることが望ましい。	○	アカゲザル (雄6例/群) に、本剤を21日間隔で2回筋肉内投与したときの免疫応答、及びSARS-CoV-2曝露後の感染防御/発症予防効果が評価された。

Table 1 Evaluation of Comirnaty's compliance with nonclinical testing guidelines in Japan (cont'd)

	感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの記載 https://www.pmda.go.jp/files/000269127.pdf	ガイド ライン 適否	コミナティ筋注審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_A100_6.pdf
安全性薬理試験			
試験方法	通常、ワクチンの非臨床安全性評価では、主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系心血管系）への影響を、毒性試験における観察、検査等の中で評価することが可能である。これらの評価において、主要な生理機能に対する安全性上の懸念が認められた場合には、独立した安全性薬理試験の実施を検討する。	○	ラット反復筋肉内投与毒性試験における一般状態観察等から評価された。
薬物動態試験			
試験方法	通常、ワクチンでは薬物動態試験を必要としない。ただし、発現プラスミドDNAを有効成分とするワクチンについては、原則として、臨床試験前に生体内分布試験を実施する必要がある。新規の弱毒生ワクチンでは排出について検討を行うことで臨床での排出試験を計画するのに役に立つ。なお、当該ワクチンを用いた薬理試験等における動物での知見、又は野生型ウイルス等のヒトでの感染に関する十分な知見が得られている場合は、当該評価のためにワクチンを用いた排出試験を独立して実施する必要はない。	○	非臨床薬物動態試験は実施されていない。
生殖発生毒性試験			
試験動物種	ワクチンの非臨床試験に用いられる動物種は、（アジュバントの有無によらず）ワクチンに対して免疫反応を示さなければならない。実施する生殖発生毒性試験の種類及び動物種の選択については、観察される免疫反応と適切な投与量の投与可否に基づいて適切性が示されるべきである。 通常、ワクチンの生殖発生毒性試験にはウサギ、ラット及びマウスが使用される。 免疫反応には質的及び量的な種差（液性免疫及び細胞性免疫など）が存在する可能性があるが、通常、1種の動物種を用いた生殖発生毒性試験の実施で十分である。	○	ラット
用量設定	動物で免疫反応を惹起することができる単一用量で評価すれば十分である。この用量は、体重換算をしないヒトでの最大用量（すなわち、ヒトでの1回投与量＝動物での1回投与量）とすべきである。	○	0 µg RNA/body 30 µg RNA/body
投与経路	臨床での投与経路	○	筋肉内
遺伝毒性試験			
	通常、ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない。	○	本剤に含まれるmRNAは天然型の核酸から構成され、新添加剤にも遺伝毒性の懸念がないことから、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。
がん原性試験			
	通常、ワクチンではがん原性試験を必要としない。	○	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。
局所刺激性試験			
	局所刺激性は、単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合があり、その場合には、必ずしも独立した局所刺激性試験を実施する必要はない。	○	ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験の結果から評価された。
トキシコキネティクス			
	通常、ワクチンではトキシコキネティクスの評価を必要としない。	○	実施されていない。

Table 2 Differences in nonclinical testing evaluation items between general pharmaceuticals and vaccines for infectious disease prevention

一般的な医薬品と感染症予防ワクチンの非臨床試験の相違点

感染症予防ワクチンの安全性評価は原則として一般医薬品と同等水準が求められるべきである（文献25より転載）。

	一般的な医薬品	感染症予防ワクチン
毒性試験		
単回投与 毒性試験	ICH M3 (R2) に準拠しており、単回投与毒性試験では、げっ歯類及び非げっ歯類を用いて、少なくとも14日間にわたる観察期間を設け、死亡・臨床症状・体重・剖検所見・病理組織学的変化を評価する。NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) の決定を含む2用量以上の群設定が求められ、ヒトへの投与経路に準じた投与が原則とされる。	急性毒性の評価は必要であるが、通常、反復投与毒性試験の初回投与時の所見等で評価可能である。
反復投与 毒性試験	被験物質の投与期間は、その物質の医薬品としての臨床使用予想期間に応じ選定する（例：臨床使用予想期間が「単回又は1週間以内の連続投与」の場合、毒性試験投与期間は「1ヶ月」）。 投与は、原則として週7日とする。 少なくとも3段階の投与群を設け、被験物質の毒性像が明らかになるように、毒性変化が認められる用量と毒性変化が認められない用量（無毒性量）とを含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい。 その他、被験物質を投与しない（溶媒投与）対照群を設け、さらに必要に応じて、無投与対照群、陽性対照群を加える。	通常、臨床での予定接種回数以上の投与を行う必要がある。用量は、臨床での1回接種量と同じ用量を目安とする。しかしながら、ヒトと同じ用量の投与が物理的に困難な場合は、少なくともヒトでの体重換算用量（mg/kg又はmL/kg）を超える投与量（mg/kg又はmL/kg）を設定することが必要である。
動物種/ モデルの 選択	2種以上とする。1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類の中から選ぶ。	ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いる。その際、必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない。
性	少なくとも1種については雌雄について調べる。	規定なし。
投与経路	原則として臨床適用経路とする。	原則として臨床適用経路とする。
一般薬理試験		
動物種/ モデルの 選択	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ等各試験に適した動物種を用いる。	ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いる。その際、必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない。
系統、性別、年齢	系統、性別、年齢等を考慮に入れる。	規定なし。
投与経路	臨床適用経路又はそれに準ずる経路とする。	原則として臨床適用経路とする。
試験法	A. 原則としてすべての被験物質について行う項目。 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 2) 中枢神経系に及ぼす影響 3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 5) 消化器系に及ぼす影響 6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 7) その他の重要な薬理作用 B. Aの試験結果より判断して、必要に応じて行う試験。 1) 中枢神経系に及ぼす影響 2) 体性神経系に及ぼす影響 3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 5) 消化器系に及ぼす影響 6) その他の作用	試験の目的に合致した感度と特異性が期待される試験法を採用する。

Table 2 Differences in nonclinical testing evaluation items between general pharmaceuticals and vaccines for infectious disease prevention (cont'd)

	一般的な医薬品	感染症予防ワクチン
免疫毒性の評価		
評価方法	ICH S8に準拠しており、通常の反復投与毒性試験に加え、必要に応じて以下を含む追加免疫毒性試験を実施：T細胞依存性抗体応答 (TDAR)、リンパ球サブセット解析 (CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , B細胞等)、NK細胞・マクロファージ活性、補体機能、リンパ組織の病理評価。免疫毒性のリスクが示唆される場合には詳細な評価が必須。	標準的毒性試験と必要に応じて実施される追加免疫毒性試験がある。免疫毒性試験の実施が必要か否かの判断は、免疫毒性の評価において考慮すべき要因をその重要性に基づいて評価することにより行う。
感染防御能の評価		
評価方法	規定なし。	ヒトでの感染・疾病を反映する動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原性微生物による感染又は発症の防御を評価項目とすることが望ましい。
安全性薬理試験		
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 認められた有害作用の用量反応関係を明確にする目的の <i>in vivo</i> 試験。 濃度作用関係を確立する目的の <i>in vitro</i> 試験。 代謝物、異性及び最終製剤についての試験。 安全性薬理コアバッテリー。 	通常、ワクチンの非臨床安全性評価では、主要な生理機能 (中枢神経系、呼吸器系、心血管系) への影響を、毒性試験における観察、検査等の中で評価することが可能である。これらの評価において、主要な生理機能に対する安全性上の懸念が認められた場合には、独立した安全性薬理試験の実施を検討する。
薬物動態試験		
試験方法	毒性、薬理及び臨床試験との対応を考慮して適切な動物種及び <i>in vitro</i> 試験系を使用する。	通常、ワクチンでは薬物動態試験を必要としない。ただし、発現プラスミド DNA を有効成分とするワクチンについては、原則として、臨床試験前に生体内分布試験を実施する必要がある。新規の弱毒生ワクチンでは排出について検討を行うことで臨床での排出試験を計画するのに役に立つ。なお、当該ワクチンを用いた薬理試験等における動物での知見、又は野生型ウイルス等のヒトでの感染に関する十分な知見が得られている場合は、当該評価のためにワクチンを用いた排出試験を独立して実施する必要はない。
生殖発生毒性試験		
試験方法	医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン (ICH S5 (R2)) の適用範囲に感染症ワクチンも含めることから基本的に相違はない。動物種選択、用量設定及び試験デザインに関しては当ガイドライン内で感染症ワクチン特有の考え方が示されている。	
遺伝毒性試験		
試験方法	試験の標準的組合せは次のとおりである。 <ul style="list-style-type: none"> 細菌を用いる復帰突然変異試験での変異原性の評価。 ほ乳類細胞での <i>in vitro</i> 及び/又は <i>in vivo</i> 遺伝毒性の評価。 	通常、ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない。
がん原性試験		
試験方法	基本的な考え方は1種のげっ歯類を用いる長期がん原性試験に加えて、新たに短・中期 <i>in vivo</i> げっ歯類試験系の一つを実施することが骨子となる。	通常、ワクチンではがん原性試験を必要としない。
局所刺激性試験		
試験方法	一般毒性試験の一部として、予定臨床適用経路により評価することが望ましく、独立した試験での評価は推奨されない。	局所刺激性は、単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合があり、その場合には、必ずしも独立した局所刺激性試験を実施する必要はない。
トキシコキネティクス		
試験方法	トキシコキネティクスデータの裏付けが必要な毒性試験には単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖発生毒性試験があり、トキシコキネティクス試験はこれらの試験の一部として実施する必要がある。	通常、ワクチンではトキシコキネティクスの評価を必要としない。

そのような中、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) 直轄の予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices : ACIP) は、2025年9月の会合において^{*2}、modRNA ワクチンのプラットフォームに固有の安全性上の不確実性 (免疫変容、体内分布、翻訳異常、バイアル中の DNA 残留等) を公式に認めた上で⁴¹⁾、従来の「全成人への一律推奨方式」から、「個別の臨床判断に基づく接種方式 (shared clinical decision-making)」へ政策転換したと報告している⁴²⁾。こうした国際的動向は、modRNA ワクチンが従来型ワクチンとは異なる安全性評価体系を必要とするとの認識が、政策レベルでも共有され始めていることを示す重要な兆候と位置付けられる。

本稿は、現行規制の構造的脆弱性を解消するため、本ガイドライン改正に向けた具体的な提案を示す。なお、本稿は本ガイドラインの記載内容が、すべての審査に機械的に適用されているとするのではなく、現行制度において実際に参照されている運用実態を踏まえた上で、科学的・制度的妥

当性の観点から改正の必要性を提言するものである。

2. 本ガイドライン「1. はじめに」の項について

本ガイドラインの「1.3. 適用範囲」では、対象となるワクチンの具体例が示されている (Table 3)。しかし、本来であれば作用機序の異なるワクチンを明確に区分して論じるべきであるにもかかわらず (Table 4)、本ガイドラインでは従来型ワクチン (弱毒化ワクチンや不活化ワクチン) と遺伝子ワクチンがほぼ同列に扱われている。

なお、本ガイドラインの適用範囲には modRNA-LNP 製剤が明示的に含まれていないものの、実際の審査実務 (例：コミナティ筋注の審議結果報告書) においては (Table 1)^{24, 43)}、がん原性試験 (造腫瘍性試験) や遺伝毒性試験を実施していないなど、本ガイドラインに準じた非臨床試験項目が採用されている。

一方で、モデルナ社の modRNA-LNP 製剤 (武

Table 3 Section 1.3, “Scope of Application,” in the nonclinical testing guidelines for infectious disease preventive vaccines

感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの「1.3. 適用範囲」

本ガイドラインは、感染症の発症予防又は感染予防を目的とする下記表のワクチン開発に適用され、抗腫瘍ワクチン (がんワクチン) 等の「治療用ワクチン」には適用されない (文献22より転載)。

	内容
1	免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物を有効成分とするワクチン (日本脳炎ワクチン等)
2	ヒトに感染する病原性微生物と抗原が類似した微生物、又は適切な免疫原性を残したまま弱毒化された微生物を有効成分とするワクチン (麻しんワクチン、BCG ワクチン等)
3	病原性微生物から抽出された抗原、又は病原性微生物が産生するトキシンを不活化したトキシノイドを有効成分とするワクチン (インフルエンザHAワクチン、百日せきワクチン、ジフテリアトキシノイド、破傷風トキシノイド等)
4	遺伝子組換え技術によって得られた抗原、又はこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原を有効成分とするワクチン (B型肝炎ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン等)
5	ウイルスや細菌の遺伝子を組み換えたワクチン
6	発現プラスミドDNAを有効成分とするワクチン

^{*2} 2025年9月のACIP会合に関する情報は、査読後の修正段階 (2026年3月) において最新の国際動向として追記されたものである。

Table 4 Differences between conventional vaccines and genetic vaccines, such as modRNA-LNP formulations

従来型ワクチンとmodRNA-LNP製剤等の遺伝子ワクチンの相違点

従来型ワクチンは抗原を直接含み、不活化又は弱毒化によって免疫応答を誘導するのに対し、modRNA-LNP ワクチンは体内で抗原を発現させるため、細胞内への取り込みや作用機序において本質的に異なる特徴を有する (文献5の表を一部改変して転載)。

	従来型ワクチン	modRNA-LNP 製剤等の遺伝子ワクチン
抗原を含む	○	×
抗原は不活化又は弱毒化されている	○	×
抗原が体内で増える	×/△*	○
アジュバントを含む	○	×/○**
被接種者の細胞に入る	×	○
接種部位に留まる	○	×
抗原が細胞膜に取り込まれる	×	○
作用機序が正確に理解されている	○	×

* 被接種者の免疫が低下している場合は、弱毒化された生ワクチンは被接種者の体内で増える可能性はある。

** LNP は、エンドトキシンや二重鎖RNAなどの不純物と同様に、内因性のアジュバント特性を有する。

田薬品工業申請)は、当初、ICH S6(R1)「バイオテクノロジー由来医薬品の非臨床安全性評価ガイドライン」に準拠した非臨床試験が実施された旨が審査資料に記載されている²³⁾。ICH S6は本来、遺伝子組換えタンパク質製剤や細胞性製剤、ウイルスベクター製剤などを対象としており、その枠組みで審査されたことは、当該製剤が「遺伝子導入型製剤」としての性質を有していることを裏付けている⁴⁴⁾。しかしながら、臨床試験以降は「感染症予防ワクチン」として制度的に分類され、結局のところ、ファイザー社のmodRNAワクチンと同様の本ガイドライン(感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン)に準拠した審査・承認がなされている。このように、製剤の構造・作用機序に基づく科学的評価に基づく評価と制度上の分類が段階的に乖離していったプロセスは、現行制度における評価体系の一貫性・透明性に対する重大な課題を浮き彫りにしている。製剤の作用機序や構造に即した評価指針を最初から最後まで一貫して適用する体制が整備されていなければ、科学的整合性と制度的説明責任が損なわれる恐れがある。よって、適用外との形式的理解と、事実上の適用又は準用との間に「適用されるガイドライ

ンと実際の審査手続との乖離」という制度上の齟齬が生じており、この不整合は、審査制度における安定性と予見可能性を損なう制度的リスクとなっている。このような審査制度における課題の根底には、多様な新規技術を「ワクチン」という単一の行政分類で一括処理している実態がある。

そもそも、各ワクチンは作用機序が根本的に異なるため、そこから生じる問題や懸念事項も異なる。従って、ワクチンの種別ごとに個別のガイドライン又は指針を設けることが不可欠であると考ええる。また、現行のmodRNA-LNP製剤などの遺伝子ワクチンにおいては、抗原タンパク質の病原性や毒性を除去するための変異が導入されている形跡が見当たらない⁴⁵⁾。そのため、ワクチンの抗原に対して無毒化や弱毒化を必須要件とするよう、本ガイドラインを改正する必要がある。そこで、この改正および適正な規制枠組みの再構築に向けた議論の基盤として、本稿では、modRNA-LNP製剤をはじめとする遺伝子導入型製剤を、「細胞内に外因性核酸を導入し、*in situ* (生体内)で目的タンパク質を翻訳させる作用機序を持つことから、薬理学的・毒性学的に『遺伝子治療薬』あるいは『核酸医薬品』と同等の評価フレーム

ワークを適用すべき対象」として定義する^{46~48)}。したがって、これらが再生医療等製品又は医薬品のいずれに法的分類されるかにかかわらず、現行の従来型ワクチンよりも厳格な安全性評価指針の適用が科学的必然となる。「ワクチン」という名称の下に、作用機序の異なる多様な医薬品を一括して扱うことは、評価基準の明確化を困難にし、本ガイドラインの制度的精度を著しく損なう恐れがある。

さらに、本ガイドライン全体に共通する課題として、評価項目に関する具体的な数値目標や定量的要件が、一部の記述を除き、ほとんど明示されておらず、全体として記述が抽象的かつ曖昧である点が挙げられる。また、本ガイドラインでは引用文献や科学的根拠がほとんど示されておらず、各評価項目の設定根拠が不明確であることは、基準の妥当性及び信頼性を確保する上で深刻な課題となっている。各ワクチンの特性に応じて明確な定量基準を設定するならば、客観性と再現性の高い安全性評価が可能となり、規制当局・企業・研究者間での解釈のばらつきを抑制することも期待できる。

不透明なままの基準設定では、生物学的製剤の評価の困難さを背景に、結果として規制当局の裁量権が過剰に広く担保される構造となっており、審査プロセスにおいて恣意的な判断が介入する余地を残し、制度としての公正性・一貫性の確保が困難となる恐れがある。従って、本ガイドラインについては、各評価項目に対応した定量的基準及び科学的根拠を明示し、より具体性と透明性を備えた内容へと改訂することが求められる。あるいは、modRNA-LNP製剤のような新規モダリティに対しては、従来型ワクチンとは明確に区別した別個の「指針」を新たに策定することが妥当であろう。特に、現行制度の下では、modRNA-LNP製剤がどの評価基準に基づいて審査・承認されているのが不明瞭であり、規制の整合性と説明責任に重大な空白が生じている。modRNA-LNP製剤に特化した評価指針を設けることで、その分子特性及び薬理学的挙動に即した適切な安全性評価

が可能となり、国民の健康と安全を守る上で、より信頼性の高い規制枠組みの確立につながると考えられる。なお、本ガイドラインの見直しにおいては、従来型の生ワクチン・不活化ワクチン等との共通評価項目のみならず、modRNA-LNP製剤やウイルスベクターワクチンといった新規技術に即した追加評価項目の明記が不可欠である。現行の評価枠組みは、ウイルス感染を前提とした従来型ワクチンを基盤としており、*in situ*タンパク質発現型ワクチンに特有の非臨床評価項目が体系的に網羅されているとは言い難い。

3. 本ガイドライン「2. 一般的な考え方」の項について

本ガイドラインに記載されているワクチンの多くは、抗体媒介性免疫を誘導することを目的としているが、非臨床試験を行う動物種によっては評価が限定的となる可能性がある。「2.2. 動物種／モデルの選択」の項において、「ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いること」との記載があるが、1種類の動物種だけでは評価が限定的となる可能性があり、動物実験の3R（代替法の利用・使用数の削減・苦痛の軽減）の原則に基づき、単なる動物種の「数」を増やすのではなく、*in silico*解析（コンピュータシミュレーション）等の代替法を積極的に活用し、ヒトの免疫応答（IgG4等）を正確に反映できる適切なモデルの選定による『評価系の厳密性』の追求が望まれる。具体的には、実験動物であるマウスなどのげっ歯類は、ヒトなどの霊長類とは異なり、ヒトIgG4に機能的相同なIgG4オルソログが存在しない^{1, 49)}。また、中和抗体価の上昇だけでは本当に感染を予防できるかどうか判断できない。このことから、マウスなどのげっ歯類をワクチンの評価系として用いた場合、接種したワクチンがどのサブタイプのIgGを産生したかが分からない可能性が高い。特にmodRNA-LNP製剤は、抗原を被接種者の体内で産生させるという特性に加え、反復投与（複数回接種）が行われるこ

とにより、抗原への曝露期間が従来型ワクチン（弱毒化ワクチンや不活化ワクチン）に比べて長くなる傾向がある。その結果、抗体がIgG4化する可能性が高まり、病原体に対する免疫寛容（immune tolerance）が誘導されるリスクや、IgG4抗体が形成されることで免疫応答に問題が生じることが、すでに複数の報告で明らかになっている^{50～53}。IgG4の上昇は反復抗原刺激に伴う生理的応答としての側面を有しており、直ちに病態を意味するものではない。しかし、IgG4は抗炎症的かつ非中和的特性を有し、ウイルス排除に不利な抗体サブクラスであることから、予防ワクチンとしての実効性に疑義が生じうる可能性が否定できない。また、指定難病であるIgG4関連疾患に類似の病態を惹起する懸念も一部で報告されている^{54, 55}が、これらについては長期的な免疫学的影響を含め依然として留保が必要であり、慎重な検証が求められる。このことから、非臨床試験において誘導されたIgGのサブタイプを解析することは重要となる。現状ではワクチンの非臨床試験はマウスを用いて行われる場合が多いが、マウスなどのげっ歯類を用いてワクチン非臨床試験を実施した場合は特に、ヒトを対象とした臨床試験に移る前に、げっ歯類以外の動物種での非臨床試験を追加で実施することを義務付けるように変更することが必要である。

さらに、現行の非臨床試験が「均一で健康な野生型（wild-type）動物モデル」を暗黙の前提としている点も、重大な制度的盲点である。LNPの体内動態、mRNAの翻訳効率、及び前述のIgG4へのクラススイッチ等の免疫応答は、宿主の遺伝的背景や基礎疾患に強く依存する。したがって、実社会における多様な健康被害の発生を非臨床段階で予測・捕捉するため、本ガイドラインには「肥満モデル、自己免疫疾患モデル、あるいはヒト化HLAマウス等、多様な遺伝的背景や病態を反映した動物モデルを用いた非臨床毒性スクリーニングの必須化」を明記すべきである。

仮に、非臨床試験においてIgG4抗体の誘導が確認された場合、現時点の科学では「臨床的に許

容されるIgG4クラススイッチの定量的閾値」は未知である。この未知の安全性リスクを排除するため、本ガイドラインには「霊長類モデルを用いた長期免疫プロファイリングの実施」を義務付けるとともに、「明確な安全基準値（許容上限）が確立されるまでは、予防原則に基づき当該製剤の承認を差し控える（審査フェイルとする）」という厳格な評価プロセスを明記すべきである。

4. 本ガイドライン「3. 薬理試験」の項について

上述した毒性・免疫学的リスクの評価に加えて、ワクチンとしての本来のベネフィットである「有効性」を担保するための薬理試験の枠組みについても、本ガイドラインには重大な不備が存在する。

本ガイドラインでは、感染症予防ワクチンの薬理試験として何を実施すべきかが体系的に明示されていない。しかし、現在承認されている感染症予防ワクチンの多くは抗体価の上昇を主軸に効果の説明がされており、当該ワクチン接種によって、対象としている病原体の感染予防効果があるのが確認されていない。すなわち、非臨床試験における有効性評価そのものに重大な疑念が残るのが実態である。申請効能・効果を裏付けるための試験項目が記載されていない本ガイドラインは、現行の科学的要請を十分に反映しきれていない可能性があり、ワクチンの有効性を判断するための具体的な項目（例：粘膜IgAを誘導など）を明示する必要がある。また、SARS-CoV-2のmodRNA-LNP製剤に関しては、入院予防効果や救急外来受診を減らす効果等の重症化予防効果があると公式資料等で示されていたが⁵⁶、どのような非臨床試験を実施し、どのような結果が出た場合にそのことが言えるのか、本項に明示する必要がある。なお、重症化予防効果等の記載は、臨床試験における直接的な有効性評価を非臨床試験で代替しようとするものではなく、あくまで申請効能・効果の合理性を支持するために、非臨床段階で必要とされる薬理的根拠や予測的マーカーの明示を本ガ

イドライン上で求めるべきであるという趣旨に基づいている。

5. 本ガイドライン「4. 薬物動態試験」の項について

「4. 薬物動態試験」の項において、ワクチンは医薬品であるにもかかわらず、薬物動態試験が必須とされていない。これは、健康な人に広く接種される医薬品としては適切性に課題があると言わざるを得ない。ワクチンを接種してからどれくらいの期間、被接種者の体内に留まっているかという数値を調べることを必須とすべきである。

とりわけ、modRNA-LNP製剤については、当初の国（厚生労働省）の説明では、接種部位に留まり、すぐに分解されるとの説明であった（厚生労働省のホームページに当初は説明が掲載されていたが、その後削除された）。しかし、その後に発表された論文によれば、ラットを用いた研究から、LNPが脳や卵巣など、実に多くの臓器（蓄積量が多い順に、肝臓、脾臓、副腎、卵巣、骨髄、小腸、リンパ節、大腸、肺、甲状腺等）に到達していること^{57~59}、さらには、接種してから2週間以上にわたって血中に残留していることが明らかになった^{57,60}。LNPは、体内での標的指向性に乏しいだけでなく、細胞障害性や炎症反応を惹起する可能性が報告されている⁶¹。

PMDAは、2021年2月時点の審査報告書においてラットの薬物動態試験結果を把握していた事実が確認されている。しかし、LNPの全身分布や特定臓器への蓄積性に関する情報は、接種開始時点で医療機関や国民に対して十分に公開・周知されなかった。新規モダリティの導入時において、中核的な薬物動態データが事前の注意喚起として機能しなかったことは、リスクコミュニケーション及び規制当局の説明責任（アカウントビリティ）の観点から、制度上の重大な課題である。非臨床段階での薬物動態データが欠如することは、二次的な公衆衛生政策にも重大な影響を及ぼす。例えば、LNPが接種後2週間以上血中に残存してい

たとする研究結果が複数報告されているにもかかわらず⁶⁰、日本赤十字社等が採用した「接種後2日以上経過すれば献血可能」⁶²とする指針は、科学的根拠が不十分であったことも慎重に再検討されるべきである。いずれにせよ、ワクチンが医薬品としてヒトに投与される以上、その安全性と有効性を科学的に担保するためには、薬物動態試験を含む非臨床試験の実施を他の医薬品と同様に制度上義務付けることが不可欠である。従って、本ガイドラインの構造的欠陥を是正し、その早急な改正を図ることが急務である。

なお、PMDAは2020年9月に、「SARS-CoV-2ワクチンの評価に関する考え方」と題する一時的な文書を公表し、modRNA-LNP製剤やDNAワクチン等の新規モダリティについて、生体内分布を含む薬物動態的特性の評価が必要である旨を示している^{63,64}。しかしながら、同文書は緊急的措置における運用上の考え方を示したものであり、本ガイドラインには、これらの要件が恒久的に反映されているわけではない。じつに、従来型ワクチンの体内残留期間については長年の研究により概ね把握されている一方で、modRNA-LNP製剤などの遺伝子ワクチンに関しては、その体内残留期間がいまだ明確ではない⁶⁵。最近の研究では、modRNA-LNP製剤のドラッグデリバリーシステムとして利用されているLNPが最大28日間、被接種者の血中に残存することが報告され⁶⁰、これは当初の厚生労働省の説明と矛盾する結果となっている。また、modRNA-LNP製剤は、ウラシルをメチル化シュードウリジンに置換することで、通常分解されやすいmRNAを安定化させている⁶⁶。厚生労働省は当初、この製剤が体内ですぐに分解されると説明していたが、接種後数カ月、さらには一年以上経過した被接種者の血中や組織などからワクチン由来のスライクタンパク質が検出されていることから^{67~70}、modRNA-LNP製剤が長期間体内に残存している可能性が示唆されている。これらの事実を踏まえると、輸血や臓器移植といった他の医療行為への影響をも考慮した上で、modRNA-LNP製剤及びその後継である自

己増幅型mRNA-LNP製剤に対しては、薬物動態試験の実施を制度的に必須とすべきである。また、人工mRNAの安全性のみならず、送達キャリアであるLNPそのものの生体内動態及び毒性についても、非臨床段階での包括的な評価が不可欠である。さらに、SARS-CoV-2用modRNA-LNP製剤の被接種者において、接種後も長期間にわたりスパイクタンパク質の体内残存が確認された症例が複数報告されていることから^{68,69)}、臨床試験においても数年単位の長期追跡が必要であると考えられる。本稿では、こうした薬物動態的リスクを正式なガイドライン要件として明記し、制度上明文化する必要があるという観点から、問題提起を行うものである。

一方、本項には「なお、当該ワクチンを用いた薬理試験等における動物での知見、又は野生型ウイルス等のヒトでの感染に関する十分な知見が得られている場合は、当該評価のためにワクチンを用いた排出試験を独立して実施する必要はない。」との記載があるが、各々のワクチンは作用機序が異なることから個々のワクチンを独立に扱うべきであり、過去のワクチンで排出試験や伝播試験を実施したから、新規のワクチンで排出試験を実施しない、あるいは実施しなくて良いとする科学的合理性は乏しく、規制上の整合性を欠いている。作用機序の異なる個々のワクチンに対して排出試験を実施するよう、本ガイドラインを改正する必要がある。本稿の「2. 本ガイドライン『1. はじめに』の項について」で定義した通り、遺伝子導入型製剤は実質的な遺伝子治療薬としての動態を示すため、被接種者の長期追跡が不可欠となる(Table 5)。実際、遺伝子治療薬においては、国際的な規制調和組織であるICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) が「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」と題する見解を出しており、第三者への伝播リスクが評価対象となっている⁷¹⁾。遺伝子ワクチン及びmodRNA-LNP製剤は自己複製する感染性ウイルスベクターではないものの、その特異な生体内動

態を踏まえれば、従来の感染性粒子の放出とは異なる機序、すなわち「LNPキャリア自体、及び翻訳された抗原タンパク質（エクソソーム等を介した形態を含む）の体液（母乳、精液等）への排出（shedding）リスクの定量的評価（具体的な手法は検討段階にあるものの、LC-MS/MS等による定量法の標準化に向けた方法論の検討が急務である）」を、非臨床試験における薬物動態の必須項目として本ガイドラインに明記すべきである。また、Huh7細胞株を用いた*in vitro*実験⁷²⁾からmodRNAが逆転写する可能性が示唆されているが、正常体細胞における直接的な証拠は現時点では存在しない点に留意が必要である。しかし、長期的な安全性の懸念を完全に排除するため、ゲノムDNAへの挿入の可能性を含めて、非臨床試験の段階で投与された医薬品の薬物動態のデータを確実に押さえることは必須であろう。

なお、ワクチンの場合、他のワクチンとの同時接種などが行われている場合があるが、それら2価以上の多価ワクチンの非臨床試験が行われていない状態で同時接種をしている場合は、別途、非臨床試験を実施するように義務付けるべきである。ワクチンを多価にすることによって、複数の病原体やその異なる型に対する免疫を提供し、接種回数の削減や広範な保護効果が期待できるとの主張がある⁷³⁾。一方で、アジュバントや抗原量が増えることで副作用が発生しやすく、小児接種などにおいて、乳幼児への負荷が増すと懸念もある⁷⁴⁾。とりわけmodRNA-LNP製剤は抗原の発現部位、抗原の発現量や発現期間が制御不能のため、抗原の曝露期間が長くなることが予想されることから⁵⁾、多価のmodRNA-LNP製剤の非臨床試験はより厳格な基準を設けて実施することが必須であろう。他の医薬品と同様に、ワクチンについても併用禁忌、併用注意等の確認が非臨床試験等を通じて必要であろう。

PMDAが本ガイドラインを感染症予防ワクチン審査においてどの程度参照しているかについては記載されていないが、実際の審査報告書において、毒性・薬理・免疫原性等の試験構成や判断項

Table 5 Comparison of testing items between gene therapeutics and vaccines

遺伝子治療薬とワクチンの試験項目の比較

遺伝子治療薬・核酸医薬品と感染症予防ワクチンにおける非臨床及び臨床試験項目の要求水準を比較したものである。遺伝子治療薬では薬物動態（生体内分布、標的臓器の同定、タンパク質発現に伴う毒性）、遺伝毒性（遺伝子挿入による変異誘発、腫瘍形成）、生殖発生毒性、シェディング（精液・母乳の排泄や第三者への伝播）、自己免疫疾患・血液疾患、がん・新規感染症の発生など幅広い試験が求められ、観察期間も長期に及ぶ。一方、感染症予防ワクチンではこれらの多くが不要とされ、観察期間も mRNA ワクチンでは数週間から数カ月と大幅に短い（文献25より転載）。

	遺伝子治療薬, 核酸医薬品	感染症予防ワクチン
薬物動態		
生体内分布	必要	制度上の必須要件ではない
標的臓器の同定	必要	制度上の必須要件ではない
タンパク質発現に伴う毒性	必要	制度上の必須要件ではない
遺伝毒性		
遺伝子挿入による変異誘発	必要	制度上の必須要件ではない
腫瘍形成	必要	制度上の必須要件ではない
生殖発生毒性 (胚・胎児毒性を含む) ※	必要	制度上の必須要件ではない
排出試験 (シェディング)		
精液/母乳の排泄	必要	制度上の必須要件ではない
第三者への伝播	必要	制度上の必須要件ではない
臨床試験		
自己免疫病/血液病の発生	必要	制度上の必須要件ではない
新規感染症/がんの発生	必要	制度上の必須要件ではない
観察期間 (追跡期間)	<ul style="list-style-type: none"> 30年 (EMA: European Medicines Agency), 5年以上 (FDA: Food and Drug Administration) ベクターの種類, 疾患の特性等を踏まえ, 適切な期間を設定すること。染色体組込み型ベクターでは, 最低年に一度の観察として, 目的遺伝子の持続性及び実施が可能な場合は遺伝子導入細胞のクローナリティーの評価を実施すること。追跡調査の結果により観察期間の延長が必要となる場合があることも考慮すること。 	<ul style="list-style-type: none"> mRNA-LNP 製剤の場合は42日 (FDA) 不活化ワクチンの場合はワクチン接種から2週間, 生ワクチンの場合はワクチン接種から4週間が目安となるが, 新規モダリティや新規抗原のワクチンについてはワクチン接種から1年間の追跡調査を行う等, ワクチンの特性等に応じ, 2週間から4週間以上の適切な期間を設定することが必要な場合もある。

参考文献48, 78, 79

※ 生殖発生毒性は分類上, 遺伝毒性や発がん性とは異なるが, 一部の物質においては発生毒性と遺伝子損傷性との関連が報告されている。本表は制度上の要求項目と評価対象の包括的整理を目的としている。

目が本ガイドラインに準拠して記載されている事例も確認されており^{23, 24, 43)}, 一定の準用実態があると考えられる。例えば, コミナティ RTU 筋注の特例承認に係る報告書では, 「4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項において, 「本申請は新効能, 新用量等

に係るものであるが, 通常, ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていないことから, 「新たな試験成績は提出されていない。」と記載されている²⁴⁾。本稿における問題提起は, こうした準用状況を前提に, 制度的に明文化されていない点を構造的課題として捉えるものである。

6. 本ガイドライン「5. 毒性試験」の項について

「5.1. 単回投与毒性試験」の項では、急性毒性の評価が必要とされているものの、「急性毒性」に該当する具体的な定義が示されていない。なお、ICH M3(R2)においては急性毒性に関する評価指針が示されているが、同ガイドラインはワクチンを適用対象外としており（セクション1.3.）³⁶⁾、modRNA-LNP製剤などの新規モダリティに対する適用は想定されていない。特に、抗原が体内で長期間産生される遺伝子導入型製剤においては、従来の単回投与モデルでは遅発性毒性や持続的な免疫反応を捉えるには不十分であると考えられる。本ガイドラインでは、急性毒性に関する定義・評価期間・評価指標が記載されておらず、実務上のばらつきが懸念されるため、ワクチンに特化した評価体系の整備が望まれる。このため、急性毒性に関する代表的な評価項目を別表などで明確に示すなど、本ガイドラインの修正が求められる。

また、「5.2. 反復投与毒性試験」の項では、病理組織学的検査や血液検査の実施が記載されているが、具体的に検査すべき項目や基準となる検査値についての詳細が示されていない。なお、反復投与毒性試験においては、ICH S4において一般的な設計指針が示されているが³⁸⁾、modRNA-LNP製剤のような新規モダリティでは、長期間にわたる抗原発現や体内残存性といった特異的な薬物動態が懸念されることから、従来の設計指針のみでは適切な評価が困難である可能性がある。従って、本ガイドラインにおいては、少なくともワクチン種別に応じた最低限の評価指標の枠組み（例：B細胞・T細胞の割合、抗原特異的抗体価、組織病理学的所見等）を明示することが、科学的整合性と審査の一貫性を担保する上で望ましい。最低限必要とされる検査項目や基準値については、別表などで整理し、具体的かつ実用的なガイドラインとなるよう改正する必要があると考えら

れる。

現在、modRNA-LNP製剤の一部にはがん原性試験や遺伝毒性試験が実施されていない例が確認されており（Table 1）⁴³⁾、これはスパイクタンパク質による細胞毒性（Table 6）やIgG4誘導^{50, 51, 53)}、胎盤通過といったリスク因子の報告を踏まえると⁷⁵⁾、非臨床試験段階で本来検証されるべき項目であったと考えられる。特に、遺伝子導入型ワクチンにおいては、その分子構造・細胞内での翻訳過程・抗原の長期発現等が従来型製剤とは異なるため、ICH M3(R2)、S5、S6等に準じた追加的な評価項目の明記が、ガイドライン上求められると考えられる^{36, 44, 76)}。

本稿の「2. 本ガイドライン『1. はじめに』の項について」の定義に基づけば、遺伝子導入型製剤の評価においては、遺伝子治療薬等で本来義務付けられている「5.4. がん原性試験」及び「5.5. 遺伝毒性試験」の実施が必須要件となるはずである（Table 2, 5）。しかし、現行のワクチンガイドラインの準用により、これらの試験が制度上免除されていることは、重大な構造的欠陥である。なお、modRNA-LNP製剤において、LNPに新規性の高い脂質が含まれる場合、一部の製品では、企業側又はPMDAの判断により遺伝毒性試験が任意に実施された事例が報告されている²³⁾。しかしながら、本ガイドラインにおいては、遺伝毒性評価は原則として不要とされており（Table 2）、制度上、当該試験を義務付ける明文化された基準は存在していない。従って、本稿では、個別品目における裁量的対応の有無ではなく、ガイドライン上の構造的な評価基準の不在を問題として提起している。

「5.3. 生殖発生毒性試験」において、本ガイドラインでは生殖発生毒性評価は反復投与毒性試験の中で評価可能とされているが（Table 2）、ワクチンごとに作用機序や体内残存性が大きく異なることを踏まえれば、すべてのワクチンに一律の基準を適用することは、科学的にも妥当性を欠く。よって、ワクチンの種別に応じて、試験項目や検査基準を明確に区分すべきである。実際、脂質ナ

Table 6 Toxicity and safety concerns regarding the SARS-CoV-2 spike protein

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の毒性や懸念事項について

本表は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に関連して報告されている毒性及び生理機能への影響について、既存の文献に基づき整理したものである。これらの知見の多くは、現時点では動物実験及び*in vitro*解析に基づくものであり、すべての作用が臨床的に確定されたわけではない。しかしながら、多様な作用機序が示唆されており、今後の検証と臨床的意義の評価が求められる。

毒性作用	機序・説明	文献
血栓形成能	赤血球・血小板凝集作用により微小血栓を形成する。	89～91
アミロイド形成能	アミロイド凝集を促進し、分解されにくい有毒な構造体を形成する。	92～95
血液脳関門通過能	スパイクタンパク質は血液脳関門を通過し中枢神経系に到達する。	96～98
ミトコンドリア毒性	ミトコンドリアの膜電位低下や活性酸素の過剰生成を引き起こし、エネルギー代謝障害と炎症反応を介して細胞機能を損なう。	99～101
神経毒性	神経細胞への蓄積、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体と結合するなど。	102～105
免疫異常の誘発	自然免疫系の抑制や過剰な炎症反応の誘導、複数の受容体との相互作用、さらに免疫回避機構への関与など、多面的に免疫応答に影響を及ぼす。	106～108
細胞融合・ナノトンネル伝播	エキソソームや細胞融合・ナノトンネルを介して他の細胞へスパイクタンパク質が伝播する。	109,110
プリオン様作用	RBD(受容体結合ドメイン)にプリオン様モチーフを含み、異常蛋白形成の可能性がある。	111
抗核抗体の誘発	スパイクタンパク質の特定のペプチドが自己抗体の産生を誘発している。	112

ノ粒子の成分として使用されたALC-0315は新規化学物質であったにもかかわらず、ワクチン添加物として扱われた結果、製剤全体での評価や既存脂質との類推に基づく限定的検討にとどまり、少なくとも公表資料からは、単独物質としての包括的毒性評価が実施されたとは確認できない。

本ガイドラインにおいて、非臨床試験段階でワクチンの安全性を網羅的に判断することは制度上困難であり、特にがん原性試験や遺伝毒性試験が実施されていない場合、中長期的な安全性は依然として不明のままである。実際、遺伝子治療薬に対しては最低数年の追跡期間が求められているのに対し^{48, 77, 78)}、modRNAワクチンにおける安全性追跡期間は、日本でおおよそ2～4週間、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)でも最大42日間にとどまる^{48, 79)}。このような短期的評価だけでは、中長期的な有害事象のリスクを適切に把握するには不十分であると考えられる。他の医薬品と同様、中長期的安全性の確認を目的とした非臨床試験の実施を制度的に義務化する必要がある。なお、本稿が「生殖発生毒性試験

(特に胚・胎児発生試験等)」について問題提起しているのは、本ガイドラインにおいて、当該試験が必須項目として記載されていないという制度上の構造的不備に着目したものである。一部製品において、PMDAの判断や企業の裁量により生殖発生毒性評価が実施された事例があることは承知しており、本稿はそれらの実施を否定するものではない。あくまでも本稿は、個別対応の有無ではなく、制度全体としての評価基準の不在とその整備の必要性を指摘するものである。

このように非臨床段階での網羅的な毒性評価を欠いたまま、広範な社会実装が強行された結果、市販後において未曾有の臨床リスクシグナルが検出される事態となった。実際、2021年、米国の民間団体がファイザー社に対して情報開示請求訴訟を提起し、裁判所は同社がFDAに提出していた資料の開示を命じた。その結果、同資料(Pfizer社によるCumulative Analysis of Post-Authorization Adverse Event Reports)には、一般的な疾患から希少疾患に至るまで計1,291種類の有害事象が記載されていたことが明らかとなった⁸⁰⁾。有害事象

報告は、modRNA-LNP製剤との因果関係の有無を問わず、仮説生成に資するシグナル情報として薬剤疫学上きわめて重要であり、シグナル検出 (signal detection) の原則に則って慎重な検証が求められるべきである。modRNA-LNP製剤の接種との因果関係は不明であったとしても、発生頻度と傾向の監視に資する重要な情報源となるからである。また、前項で言及した薬物動態データと同様に⁵⁸⁾、厚生労働省に対する行政文書開示請求 (開第3333号) によってPMDAもこの情報を認識していたことが明らかになったことから、当該情報の内容を国民に十分に説明することなく「ワクチン」として接種を推進した経緯については、制度上の説明責任の観点から検討が必要である。

さらに、感染症予防ワクチンは医薬品として健常者に広範に投与される性質上、安全性試験及び毒性試験の審査項目は、最低限、一般的な医薬品の非臨床試験基準に準拠すべきである。そのため、製薬企業向けの本ガイドラインにおいても、一般医薬品で求められている毒性・安全性試験 (がん原性、遺伝毒性、生殖毒性など) を原則として明記する必要がある (Table 2)。

また、2024年9月に承認された自己増幅型 mRNA-LNP製剤は、臨床試験の段階では起源株 (武漢株) のスパイクタンパク質を抗原として使用していた¹⁹⁾。しかし、2024年10月から始まった定期接種では、非臨床試験の多くと臨床試験が実施されていないJN.1株のスパイクタンパク質が抗原として用いられている。これは一部変更承認申請 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第15項) によって認可されたものであるが⁴⁵⁾、起源株とJN.1株のスパイクタンパク質はアミノ酸が約3.5%も異なり、タンパク質の性質も変わるため⁸¹⁾、このような遺伝子導入型製剤については、遺伝子治療薬に求められる安全性評価項目と同様の水準で、別個の非臨床試験及び臨床試験を実施すべきであると考えられる。なお、株変更に伴う臨床・非臨床試験が一部のワクチンで実施された事例はあるものの、現行の制度上、それらの試験実施は

一律に義務付けられておらず、製造販売者の自主判断やPMDAの裁量に委ねられているのが現状である。さらに、JN.1抗原に基づく非臨床及び臨床評価の結果が公開資料上では確認できないことから、当該製品における抗原変更後の安全性及び有効性に関する透明性の確保が強く求められ、これは規制の安定性及び科学的妥当性の観点から重大な制度的課題と考えられる。

さらに別の懸念として、メチルシュードウリジン化されたmodRNA-LNP製剤については、最近の研究から、メチルシュードウリジンがフレームシフトを起こす可能性があることが指摘されている^{82, 83)}。これは、意図しないタンパク質が体内で産生されるリスクを示唆しており、品質管理上の重大な懸念事項を構成する。このことから、遺伝子ワクチンについては、最終産物としてどのようなタンパク質が産生されているかなど、特別な規制や検査項目を早急に設ける必要がある。当然のことながら、目的としている抗原タンパク質とは別のタンパク質が産生されていた場合は、その医薬品は承認されるべきではない。そしてさらには、ファイザー／BioNTech社のmodRNA-LNP製剤において、製造工程に由来する残留プラスミドDNAの混入が各国から報告されている^{84, 85)}。本ガイドラインでは、強力な細胞内送達能を持つLNPが、これら微量な不純物をも細胞核近傍へ効率的に導入してしまうという「新規モダリティ特有のリスク」が想定されていない。したがって、遺伝子導入型製剤においては、有効成分単体ではなく「製造過程の不純物を含む最終製剤」を用いた厳格な遺伝毒性試験及びがん原性試験の実施を、非臨床段階の要件として本ガイドラインに明記すべきである。

7. おわりに

本稿の冒頭で確認した通り、ワクチンは人体に投与する医薬品である以上、「わずかな毒性も許されず、安全でなければならない」という不変の原則が存在する (Table 7)。しかし、本ガイドラ

Table 7 Characteristics of effective vaccines

有効なワクチンの特徴

文献1の723頁の図16.23より転載。

項目	説明
安全性	ワクチン自身が病気を起してはならない。
防御能	ワクチンは、生きた病原体に曝露されても病気を起こさぬよう、防御できなければならない。
防御効果の持続	病気に対する防御能が、数年は続かなければならない。
中和抗体の産生	いくつかの病原体（例えば、ポリオウイルス）は、再生不能な細胞（例：神経細胞）に感染する。それらの細胞の感染を防ぐためには、中和抗体がなくてはならない。
防御に働くT細胞の誘導	いくつかの特に細胞内寄生型の病原体は、細胞性免疫応答によって、より効果的に処理される。
実用化に向けて考慮がある点	接種あたりの費用が低いこと。 生物学的に安定であること。 接種が容易であること。 副作用がほとんどないこと。

インに基づき特例承認された遺伝子ワクチンは、がん原性試験や遺伝毒性試験といった重要な安全性試験が免除されており、中長期的な安全性が未解明のままである。さらに、抗原であるスパイクタンパク質自体に毒性と病原性があることが確認されており（Table 6）^{57, 86)}、これは「ワクチン自身が病気を招いてはならない」という根源的な要件を満たしていないことを意味し、大原則から大きく逸脱している。国はこれらの重大な事実を、国民及び医療関係者へ速やかに周知徹底する責務がある。

動物愛護の観点から動物実験を見直す国際的動向があるとはいえ、中長期的な安全性が未解明のまま実質的な安全性試験をヒトにおいて行う現状は、ジュネーブ宣言やヘルシンキ宣言が定める医学・医療倫理^{87, 88)}の根幹を揺るがす重大な逸脱である。

以上のように、本ガイドラインは各評価項目において明確な定量的基準が欠如し、審査当局の恣意的な解釈が許容される制度的空白が残されている。審査の客観性と信頼性を確保するためには、利害関係のない第三者による審査体制の導入が不可欠であるだけでなく、本稿で一貫して指摘した通り、遺伝子導入型製剤は遺伝子治療薬と同等の

リスクプロファイルを有するため^{46~48)}、従来型ワクチンの枠組みから完全に切り離し、当該モダリティに特化した厳格な「独立非臨床評価指針」を新たに策定・適用すべきである。

さらに、パンデミック等の公衆衛生上の危機において、特例的に長期の非臨床安全性試験を短縮・免除せざるを得ない場合の「代替プロトコル（例外規定）」も法的に整備すべきである。具体的には、短期データのみで特例承認を実施する条件として、「国家主導による全数規模のアクティブ・サーベイランス（能動的疫学調査）の実施とリアルタイムのデータ公開」を義務付ける等、特例承認制度と市販後安全対策（フェーズ4）を不可分に結合させたフェイルセーフ機構の構築が不可欠である。

有事における拙速な承認審査は、結果として大規模な健康被害を引き起こし、医薬品行政全体に対する決定的な信頼失墜を招く。これは公衆衛生及び製薬産業にとって、長期的かつ甚大な損失である。国民の健康と生命を護るという原点に立ち返り、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を、高度な科学的合理性と透明性を備えた制度へと抜本的に再構築することを強く提言する。

利益相反

本論文に関連して開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

資金源

なし。

文 献

- 1) Murphy K, Weaver C. 監訳, 笹月健彦, 吉開泰信. Janeway's 免疫生物学 第9版. 南江堂; 2019.
- 2) 厚生労働省. 新型コロナウイルスワクチンの特例承認について. 2021.
- 3) 小西菜善子, 平井由里子, 彦田裕司, 宮原聡子, 藤沢明德, 本橋秀之, 上田 潤, 井上正康, 福島雅典. COVID-19 ワクチンの副作用: 日本における学会発表と世界における論文報告の現状. 臨床評価. 2024; 51(3): 479-521.
- 4) Crommelynck S, Grandvilllemin A, Ferard C, Mounier C, Gault N, Pierron E, Jacquot B, Vaillant T, Chatelet IPD, Jacquet A, et al. The enhanced national pharmacovigilance system implemented for COVID-19 vaccines in France: A 2-year experience report. *Therapie*. 2025 Jul-Aug; 80(4): 429-437. doi:10.1016/j.therap.2024.11.002. Epub 2024 Nov 14.
- 5) Oldfield PR, Gutschi LM, McCullough PA, Speicher DJ. Pfizer/BioNTech's COVID-19 modRNA Vaccines: Dangerous Genetic Mechanism of Action Released before Sufficient Preclinical Testing. *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2024; 29(4): 118-26.
- 6) Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, Olsha-Castell S, Arad D, Hasin T, Levi N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(23): 2140-49. doi:10.1056/NEJMoa2109730.
- 7) Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021; 144(6): 471-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- 8) 福島雅典, 菊池貴幸, 平井由里子. 新型コロナウイルスワクチン接種者及び全医療関係者への警告と要請～新型コロナウイルスワクチン接種後5日目に心筋の横紋筋融解症によって突然死亡した28歳健康男性の事例をもとに. 臨床評価. 2023; 50(4): 507-42.
- 9) 厚生労働省. 厚生科学審議会 (予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会) [cited 2025 Mar 9]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html
- 10) 厚生労働省. 医薬品等行政評価・監視委員会. 新型コロナウイルスワクチンの安全性評価に関する意見. 2021年12月24日.
- 11) Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Psychiatric adverse events following COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Seoul, South Korea. *Mol Psychiatry*. 2024; 29(11): 3635-43. doi:10.1038/s41380-024-02627-0.
- 12) Raethke M, van Hunsel F, Luxi N, Lieber T, Bellitto C, Mulder E, Ciccimarra F, Riefolo F, Thurin NH, Roy D, et al. Frequency and timing of adverse reactions to COVID-19 vaccines; A multi-country cohort event monitoring study. *Vaccine*. 2024; 42(9): 2357-69. doi:10.1016/j.vaccine.2024.03.001.
- 13) Kim HJ, Suh JH, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Broad-Spectrum Adverse Events of Special Interests Based on Immune Response Following COVID-19 Vaccination: A Large-Scale Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2025; 14(5): 1767. doi:10.3390/jcm14051767.
- 14) Park H, Lim E, Jun S, Lee H, Lee HA, Park H, Choi NK, Park B. Reported Adverse Events and Associated Factors in Korean Coronavirus Disease 2019 Vaccinations. *J Korean Med Sci*. 2024; 39(42): e274. doi:10.3346/jkms.2024.39.e274.
- 15) Park B, Lee HA, Kim Y, Kim CH, Park H, Jun S, Lee H, Kwon SL, Heo Y; COVID-19 Vaccine Safety Research Committee; Lee H, Park H. Active Surveillance for Safety Monitoring of XBB.1.5-Containing COVID-19 mRNA Vaccines in Korea. *J Korean Med Sci*. 2024; 39(43): e309. doi:10.3346/jkms.2024.39.e309.
- 16) Faksova K, Walsh D, Jiang Y, Griffin J, Phillips A, Gentile A, Kwong JC, Macartney K, Naus M, Grange Z, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. 2024; 42(9): 2200-

11. doi:10.1016/j.vaccine.2024.01.100.
- 17) Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021; 372: n699. doi:10.1136/bmj.n699.
- 18) Paterlini M. Covid-19: Sweden, Norway, and Finland suspend use of Moderna vaccine in young people “as a precaution”. *BMJ*. 2021; 375: n2477. doi:10.1136/bmj.n2477.
- 19) Oda Y, Kumagai Y, Kanai M, Iwama Y, Okura I, Minamida T, Yagi Y, Kurosawa T, Greener B, Zhang Y, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24(4): 351-60. doi:10.1016/S1473-3099(23)00650-3.
- 20) 厚生労働省. 10月からの定期接種化等について. 2024.
- 21) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 [販売名] コスタイベ筋注用. 令和6年9月6日.
- 22) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂). 医薬審発0327第1号 令和6年3月27日.
- 23) 武田薬品工業株式会社. COVID-19ワクチンモデルナ筋注に関する資料. 2021.
- 24) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 特例承認に係る報告書 [販売名] ①コミナティ RTU筋注, ②同RTU筋注1人用, ③同筋注5~11歳用, ④同筋注6ヵ月~4歳用. 令和5年7月25日.
- 25) Ueda J, Gibo M, Kikuchi T, Hirai Y, Miyokawa M, Kitagawa A, Shima I, Kodama S, Fukushima M. Regulatory and Safety Assessment of COVID-19 mRNA-LNP Genetic Vaccines in Japan: Evidence for Revocation of Approval and Market Withdrawal. *Science, Public Health Policy and the Law*. 2025; v8.2019-2025.
- 26) 厚生省薬務局新医薬品課長, 審査課長通知. 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について. 薬新薬第88号 平成5年8月10日.
- 27) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知. 安全性薬理試験ガイドラインについて. 医薬審発第902号 平成13年6月21日.
- 28) 厚生省薬務局新医薬品課長通知. 新医薬品等の製造 (輸入) 承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて. 薬新薬第四号 平成3年1月29日.
- 29) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて. 薬食審査発第0418001号 平成18年4月18日.
- 30) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 非臨床薬物動態試験ガイドラインについて. 医薬審第496号 平成10年6月26日.
- 31) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について. 薬生薬審発0129第8号 令和3年1月29日.
- 32) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて. 薬食審査発0920第2号 平成24年9月20日.
- 33) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について. 薬生薬審発0310第1号 令和5年3月10日.
- 34) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 薬食審査発0219第4号 平成22年2月19日.
- 35) 厚生省薬務局審査課長通知. トキシコキネティクス (毒性試験における全身の暴露の評価) に関するガイダンスについて. 薬審第443号 平成8年7月2日.
- 36) European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. 2009.
- 37) European Medicines Agency. ICH Topic S 8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. 2006.
- 38) European Medicines Agency. ICH Topic S 4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing). 1999.
- 39) WHO. Evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases: regulatory considerations. 2020, WHO/RNA/DRAFT/22 DECEMBER 2020.
- 40) WHO. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations. 2021, POST-ECBS version.
- 41) El-Deiry W, Kuperwasser C. Workgroup Safety Uncertainties of mRNA COVID Vaccines. 2025.
- 42) CDC. CDC Immunization Schedule Adopts Individual-

- Based Decision-Making for COVID-19 and Standalone Vaccination for Chickenpox in Toddlers. 2025.
- 43) 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審議結果報告書 [販売名] コミナティ筋注. 令和3年2月12日.
- 44) European Medicines Agency. ICH guideline S6(R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 2011.
- 45) 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部. 臨床開発中もしくは既承認のmRNA医薬 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section3-2.pdf>
- 46) Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18): 6582. doi:10.3390/ijms21186582.
- 47) Bitounis D, Jacquinet E, Rogers MA, Amiji MM. Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2024; 23(4): 281-300. doi:10.1038/s41573-023-00859-3.
- 48) Banoun H. mRNA: Vaccine or Gene Therapy? The Safety Regulatory Issues. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10514. doi:10.3390/ijms241310514.
- 49) Crowley AR, Ackerman ME. Mind the Gap: How Interspecies Variability in IgG and Its Receptors May Complicate Comparisons of Human and Non-human Primate Effector Function. *Front Immunol.* 2019; 10: 697. doi:10.3389/fimmu.2019.00697.
- 50) Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2023; 8(79): eade2798. doi:10.1126/sciimmunol.ade2798.
- 51) Kiszal P, Sik P, Miklós J, Kajdácsi E, Sinkovits G, Cervenak L, Prohászka Z. Class switch towards spike protein-specific IgG4 antibodies after SARS-CoV-2 mRNA vaccination depends on prior infection history. *Scientific Reports.* 2023; 13(1): 13166. doi:10.1038/s41598-023-40103-x.
- 52) Gelderloos AT, Verheul MK, Middelhof I, de Zeeuw-Brouwer ML, van Binnendijk RS, Buisman AM, van Kasteren PB. Repeated COVID-19 mRNA vaccination results in IgG4 class switching and decreased NK cell activation by S1-specific antibodies in older adults. *Immun Ageing.* 2024; 21(1): 63. doi:10.1186/s12979-024-00466-9.
- 53) Martín Pérez C, Ruiz-Rius S, Ramírez-Morros A, Vidal M, Opi DH, Santamaria P, Blanco J, Vidal-Alaball J, Beeson JG, Molinos-Albert LM, et al. Post-vaccination IgG4 and IgG2 class switch associates with increased risk of SARS-CoV-2 infections. *J Infect.* 2025; 90(4): 106473. doi:10.1016/j.jinf.2025.106473.
- 54) Aochi S, Uehara M, Yamamoto M. IgG4-related Disease Emerging after COVID-19 mRNA Vaccination. *Internal Medicine.* 2023; 62(10): 1547-51. doi:10.2169/internalmedicine.1125-22.
- 55) Masset C, Kervella D, Kandel-Aznar C, Fantou A, Blanco G, Hamidou M. Relapse of IgG4-related nephritis following mRNA COVID-19 vaccine. *Kidney International.* 2021; 100(2): 465-6. doi:10.1016/j.kint.2021.06.002.
- 56) 国立感染症研究所. 新型コロナウイルスワクチンの重症化予防効果を検討した症例対照研究の暫定報告：デルタ流行期～オミクロン流行初期における有効性；2023年4月28日 [cited 2025 Mar 23]. Available from: <https://id-info.jihs.go.jp/relevant-information/covid-19/20230428/index.html>
- 57) Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. ‘Spikeopathy’: COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicine.* 2023; 11(8): 2287. doi:10.3390/biomedicine11082287.
- 58) ファイザー社. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048). 2021.
- 59) Luo J, Molbay M, Chen Y, Horvath I, Kadletz K, Kick B, Zhao S, Al-Maskari R, Singh I, Ali M, et al. Nanocarrier imaging at single-cell resolution across entire mouse bodies with deep learning. *Nat Biotechnol.* 2025; 43(12): 2009-22. doi:10.1038/s41587-024-02528-1.
- 60) Kent SJ, Li S, Amarasena TH, Reynaldi A, Lee WS, Leeming MG, O’Connor DH, Nguyen J, Kent HE, Caruso F, et al. Blood Distribution of SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine in Humans. *ACS Nano.* 2024; 18(39): 27077-89. doi:10.1021/acsnano.4c11652.

- 61) Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanboui H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021; 24(12): 103479. doi:10.1016/j.isci.2021.103479.
- 62) 日本赤十字社. 一定期間内に予防接種を受けた方 [cited 2024 Dec 12]. Available from: https://www.jrc.or.jp/donation/about/refrain/detail_08/
- 63) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部. 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 (補遺 1) 変異株に対するワクチンの評価について. 令和3年4月5日.
- 64) 医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部. 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. 令和2年9月2日.
- 65) Naasani I. Establishing the Pharmacokinetics of Genetic Vaccines is Essential for Maximising their Safety and Efficacy. *Clin Pharmacokinet*. 2022; 61(7): 921-7. doi:10.1007/s40262-022-01149-8.
- 66) Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*. 2008; 16(11): 1833-40. doi:10.1038/mt.2008.200.
- 67) Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl*. 2023; 17(6): e2300048. doi:10.1002/prca.202300048.
- 68) Sano S, Yamamoto M, Kamijima R, Sano H. SARS-CoV-2 spike protein found in the acrosyringium and eccrine gland of repetitive miliaria-like lesions in a woman following mRNA vaccination. *J Dermatol*. 2024; 51(9): e293-e295. doi:10.1111/1346-8138.17204.
- 69) Ota N, Itani M, Aoki T, Sakurai A, Fujisawa T, Okada Y, Noda K, Arakawa Y, Tokuda S, Tanikawa R. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. *J Clin Neurosci*. 2025; 136: 111223. doi:10.1016/j.jocn.2025.111223.
- 70) Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, Guevara-Coto J, Long E, Pise A, Osgood E, Bream J, Kreimer M, Jeffers D, et al. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2025; 21(1): 2494934. doi:10.1080/21645515.2025.2494934.
- 71) 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室. ICH見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」について. 平成27年6月23日.
- 72) Alden M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Curr Issues Mol Biol*. 2022; 44(3): 1115-26. doi:10.3390/cimb44030073.
- 73) Schlingmann B, Castiglia KR, Stobart CC, Moore ML. Polyvalent vaccines: High-maintenance heroes. *PLoS Pathog*. 2018; 14(4): e1006904. doi:10.1371/journal.ppat.1006904.
- 74) D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Rossi G, Pomara C, Turillazzi E, Fineschi V. Beta-tryptase and quantitative mast-cell increase in a sudden infant death following hexavalent immunization. *Forensic Sci Int*. 2008; 179(2-3): e25-9. doi:10.1016/j.forsciint.2008.04.018.
- 75) Chen JC, Hsu MH, Kuo RL, Wang LT, Kuo ML, Tseng LY, Chang HL, Chiu CH. mRNA-1273 is placenta-permeable and immunogenic in the fetus. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025; 36(1): 102489. doi:10.1016/j.omtn.2025.102489.
- 76) European Medicines Agency. ICH S5(R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. 2017.
- 77) 厚生労働省. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針. 2019.
- 78) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について. 薬生機審発0709第2号 令和元年7月9日.
- 79) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長. 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン. 医薬薬審発0327第4号 令和6年3月27日.
- 80) Pfizer. 5.3.6 CUMULATIVE ANALYSIS OF POST-AUTHORIZATION ADVERSE EVENT REPORTS OF PF-07302048 (BNT162B2) RECEIVED THROUGH 28-FEB-2021. 2021.

- 81) Paciello I, Maccari G, Pierleoni G, Perrone F, Realini G, Troisi M, Anichini G, Cusi MG, Rappuoli R, Andreano E. SARS-CoV-2 JN.1 variant evasion of IGHV3-53/3-66 B cell germlines. *Sci Immunol*. 2024; 9(98): eadp9279. doi:10.1126/sciimmunol.adp9279.
- 82) Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, et al. N1-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature*. 2024; 625(7993): 189-94. doi:10.1038/s41586-023-06800-3. Epub 2023 Dec 6.
- 83) Monroe J, Eylar DE, Mitchell L, Deb I, Bojanowski A, Srinivas P, Dunham CM, Roy B, Frank AT, Koutmou KS. N1-Methylpseudouridine and pseudouridine modifications modulate mRNA decoding during translation. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 8119. doi:10.1038/s41467-024-51301-0.
- 84) Kämmerer U, Schulz V, Steger K. BioNTech RNA-Based COVID-19 Injections Contain Large Amounts Of Residual DNA Including An SV40 Promoter/Enhancer Sequence. *Science, Public Health Policy and the Law*. 2024; v5.2019-2024.
- 85) Speicher DJ, Rose J, McKernan K. Quantification of residual plasmid DNA and SV40 promoter-enhancer sequences in Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada. *Autoimmunity*. 2025; 58(1): 2551517. doi:10.1080/08916934.2025.2551517.
- 86) Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, Kastritis E, Andreakos E, Dimopoulos MA. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends in Molecular Medicine*. 2022; 28(7): 542-54. doi:10.1016/j.molmed.2022.04.007.
- 87) 世界医師会. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. 2008.
- 88) 世界医師会. ジュネーブ宣言. 1948.
- 89) Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, Liu M, Zhao X, Xie Y, Yang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020; 13(1): 120. doi:10.1186/s13045-020-00954-7.
- 90) Grobelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Bioscience Reports*. 2021; 41(8): BSR20210611. doi:10.1042/BSR20210611.
- 91) De Michele M, d'Amati G, Leopizzi M, Iacobucci M, Berto I, Lorenzano S, Mazzuti L, Turriziani O, Schiavo OG, Toni D. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1): 108. doi:10.1186/s13045-022-01329-w.
- 92) Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 554: 94-8. doi:10.1016/j.bbrc.2021.03.100.
- 93) Charnley M, Islam S, Bindra GK, Engwirda J, Ratcliffe J, Zhou J, Mezzenga R, Hulett MD, Han K, Berryman JT, et al. Neurotoxic amyloidogenic peptides in the proteome of SARS-COV2: potential implications for neurological symptoms in COVID-19. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 3387. doi:10.1038/s41467-022-30932-1.
- 94) Nyström S, Hammarström P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 Spike Protein. *J Am Chem Soc*. 2022; 144(20): 8945-50. doi:10.1021/jacs.2c03925.
- 95) Chesney AD, Maiti B, Hansmann UHE. SARS-COV-2 spike protein fragment eases amyloidogenesis of alpha-synuclein. *J Chem Phys*. 2023; 159(1): 015103. doi:10.1063/5.0157331.
- 96) Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, Bullock TA, McGary HM, Khan JA, Razmpour R, Hale JF, Galie PA, Potula R, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2020; 146: 105131. doi:10.1016/j.nbd.2020.105131.
- 97) Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature Neuroscience*. 2021; 24(3): 368-78. doi:10.1038/s41593-020-00771-8.
- 98) Zhang L, Zhou L, Bao L, Liu J, Zhu H, Lv Q, Liu R,

- Chen W, Tong W, Wei Q, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6(1): 337. doi:10.1038/s41392-021-00719-9.
- 99) Huynh TV, Rethi L, Lee TW, Higa S, Kao YH, Chen YJ. Spike Protein Impairs Mitochondrial Function in Human Cardiomyocytes: Mechanisms Underlying Cardiac Injury in COVID-19. *Cells*. 2023, 12, 877. *Cells*. 2024; 13(22): 1865. doi: 10.3390/cells13221865. Erratum for: *Cells*. 2023; 12(6): 877. doi:10.3390/cells12060877.
- 100) Kalashnyk O, Lykhmus O, Izmailov M, Koval L, Komisarenko S, Skok M. SARS-Cov-2 spike protein fragment 674-685 protects mitochondria from releasing cytochrome c in response to apoptogenic influence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 561: 14-8. doi:10.1016/j.bbrc.2021.05.018.
- 101) Cao X, Nguyen V, Tsai J, Gao C, Tian Y, Zhang Y, Carver W, Kiaris H, Cui T, Tan W. The SARS-CoV-2 spike protein induces long-term transcriptional perturbations of mitochondrial metabolic genes, causes cardiac fibrosis, and reduces myocardial contractile in obese mice. *Mol Metab*. 2023; 74: 101756. doi:10.1016/j.molmet.2023.101756.
- 102) Olajide OA, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA. SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 Induces Neuroinflammation in BV-2 Microglia. *Molecular Neurobiology*. 2021; 59(1): 445-58. doi:10.1007/s12035-021-02593-6.
- 103) Oh J, Cho WH, Barcelon E, Kim KH, Hong J, Lee SJ. SARS-CoV-2 spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous hippocampal neuronal death. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 5496. doi:10.1038/s41598-022-09410-7.
- 104) O'Brien BCV, Weber L, Hueffer K, Weltzin MM. SARS-CoV-2 spike ectodomain targets alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem*. 2023; 299(5): 104707. doi:10.1016/j.jbc.2023.104707.
- 105) Tillman TS, Chen Q, Bondarenko V, Coleman JA, Xu Y, Tang P. SARS-CoV-2 Spike Protein Downregulates Cell Surface $\alpha 7$ nAChR through a Helical Motif in the Spike Neck. *ACS Chemical Neuroscience*. 2023; 14(4): 689-98. doi:10.1021/acscchemneuro.2c00610.
- 106) Bocquet-Garçon A. Impact of the SARS-CoV-2 Spike Protein on the Innate Immune System: A Review. *Cureus*. 2024; 16(3): e57008. doi:10.7759/cureus.57008.
- 107) Freitas RS, Crum TF, Parvatiyar K. SARS-CoV-2 Spike Antagonizes Innate Antiviral Immunity by Targeting Interferon Regulatory Factor 3. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 11: 789462. doi:10.3389/fcimb.2021.789462.
- 108) Sui Y, Li J, Venzon DJ, Berzofsky JA. SARS-CoV-2 Spike Protein Suppresses ACE2 and Type I Interferon Expression in Primary Cells From Macaque Lung Bronchoalveolar Lavage. *Front Immunol*. 2021; 12: 658428. doi:10.3389/fimmu.2021.658428.
- 109) Li X, Yuan H, Li X, Wang H. Spike protein mediated membrane fusion during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2023; 95(1): e28212. doi:10.1002/jmv.28212.
- 110) Hörnich BF, Großkopf AK, Schlagowski S, Tenbusch M, Kleine-Weber H, Neipel F, Stahl-Hennig C, Hahn AS. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-Mediated Cell-Cell Fusion Differ in Their Requirements for Receptor Expression and Proteolytic Activation. *J Virol*. 2021; 95(9): e00002-21. doi:10.1128/JVI.00002-21.
- 111) Tetz G, Tetz V. Prion-like Domains in Spike Protein of SARS-CoV-2 Differ across Its Variants and Enable Changes in Affinity to ACE2. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 280. doi:10.3390/microorganisms10020280.
- 112) Diaz M, Mikulski Z, Leaman D, Gandarilla A, Da Silva N, Verkoczy A, Zhang J, Verkoczy L. SARS-CoV-2 spike peptide analysis reveals a highly conserved region that elicits potentially pathogenic autoantibodies: implications to pan-coronavirus vaccine development. *Front Immunol*. 2025; 16: 1488388. doi:10.3389/fimmu.2025.1488388.

(投稿日 : 2025年7月28日)

(受理日 : 2026年3月31日)