



- ① 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」及び
- ② 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の  
多様性の確保に関する法律」の改正に関する提言

一般社団法人ワクチン問題研究会

上田 潤 (正会員)

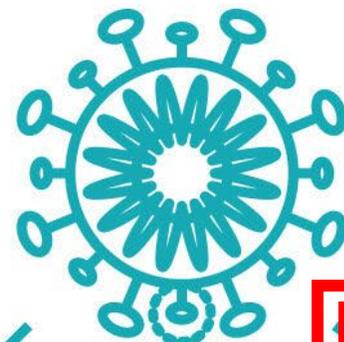
福島 雅典 (代表理事)

藤沢 明德 (業務執行理事)

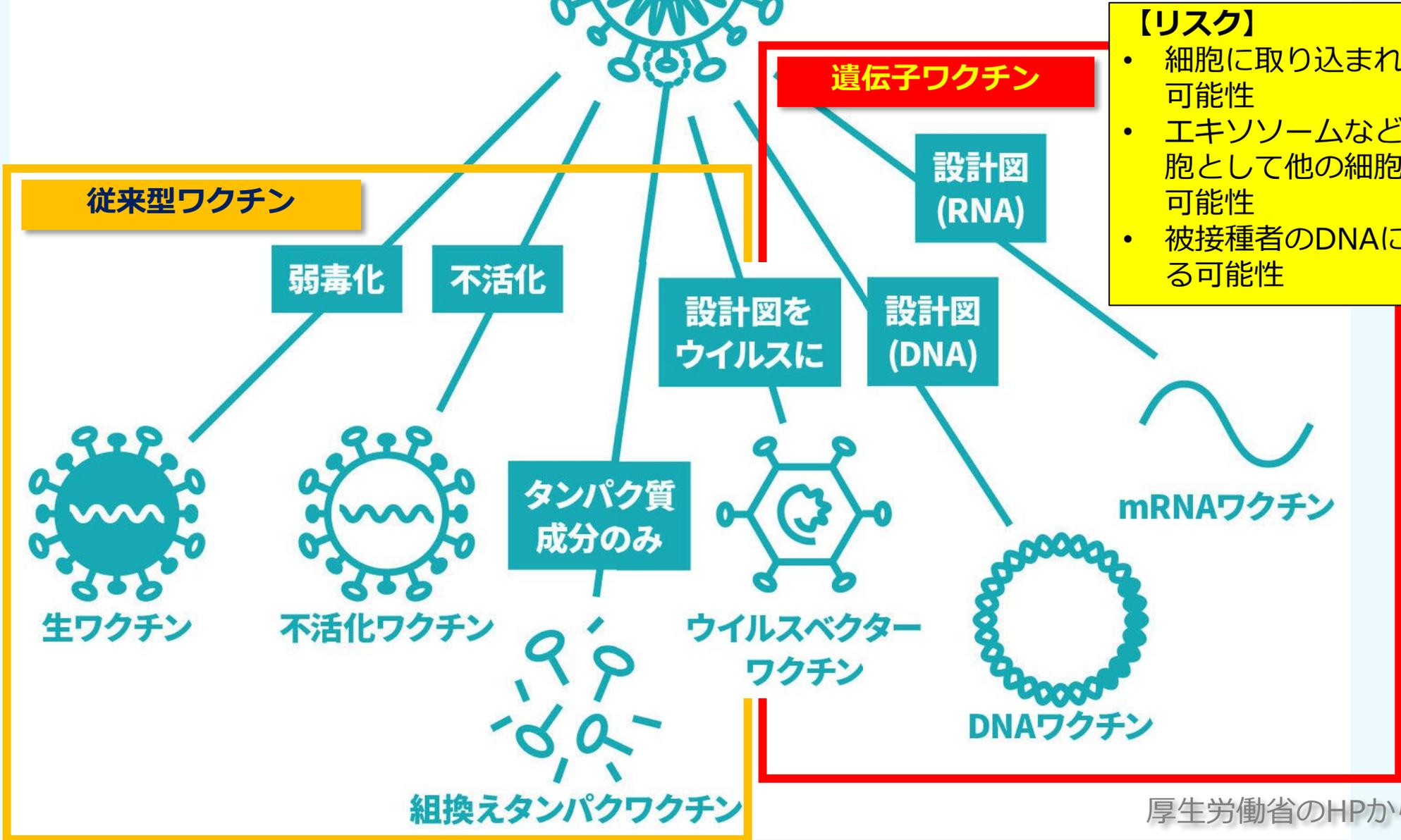
児玉 慎一郎 (業務執行理事)

<https://jsvrc.jp>

# ① 「感染症予防ワクチンの非臨床試験 ガイドライン」に即した承認審査の問題



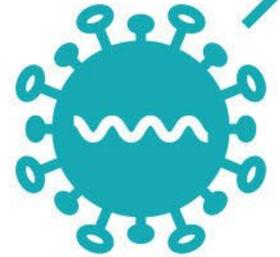
ウイルスや細菌



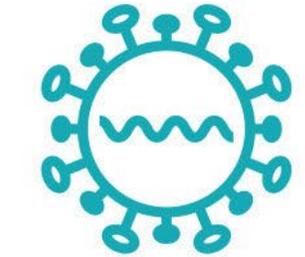
従来型ワクチン

遺伝子ワクチン

- 【リスク】**
- 細胞に取り込まれて増殖する可能性
  - エキソソームなどの細胞外小胞として他の細胞に運ばれる可能性
  - 被接種者のDNAに組み込まれる可能性

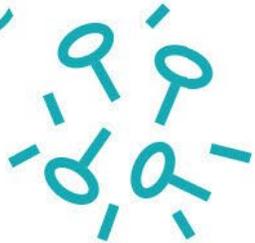


生ワクチン



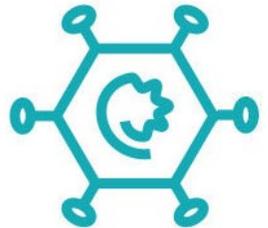
不活化ワクチン

タンパク質成分のみ



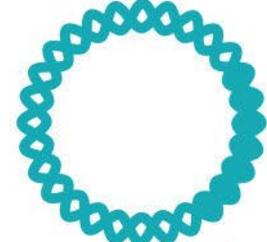
組換えタンパクワクチン

設計図をウイルスに



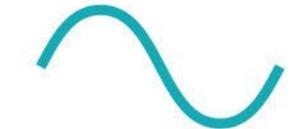
ウイルスベクターワクチン

設計図(DNA)



DNAワクチン

設計図(RNA)



mRNAワクチン



# 従来型ワクチンとmRNA脂質ナノ粒子製剤 (mRNA-LNP) 等の遺伝子ワクチンの相違点

	従来型ワクチン	mRNA脂質ナノ粒子製剤等の遺伝子ワクチン
抗原を含む	○	×
抗原は不活化または弱毒化されている	○	×
抗原が体内で増える	× / △*	○
アジュバンドを含む	○	× / ○**
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	○	×

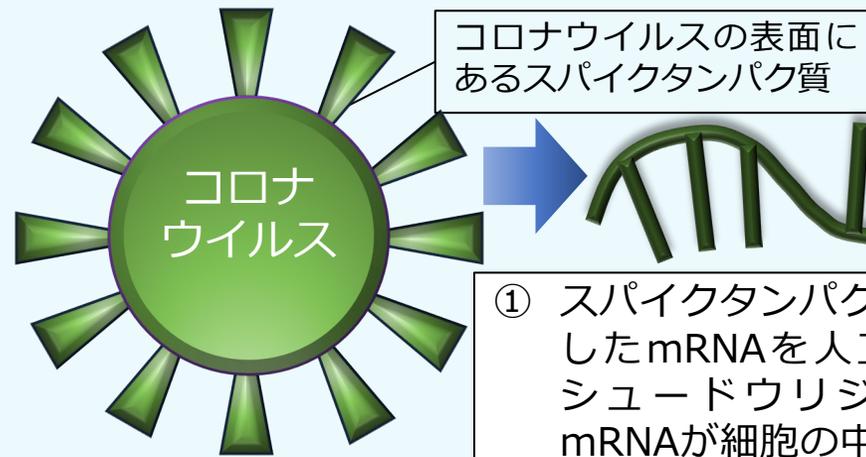
\*被接種者の免疫が低下している場合は、弱毒化された生ワクチンは被接種者の体内で増える可能性はある。

\*\*脂質ナノ粒子は、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ド特性を有する。

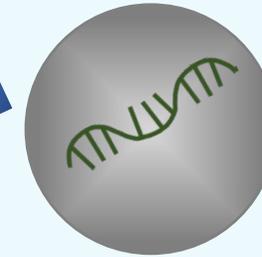
<https://jpands.org/vol29no4/oldfield.pdf>



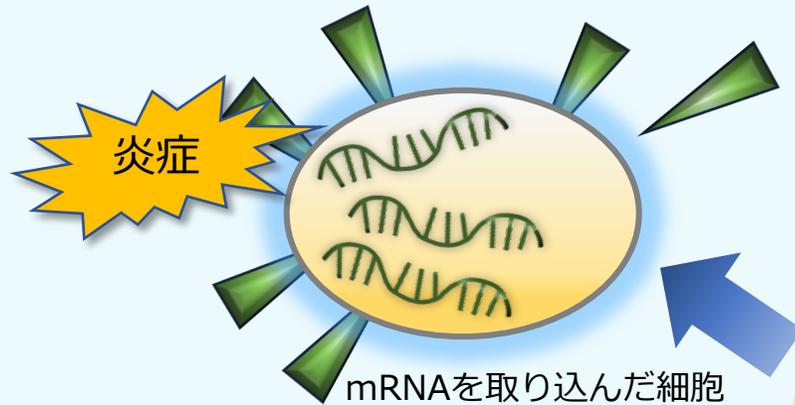
# mRNA脂質ナノ粒子製剤の作用機序



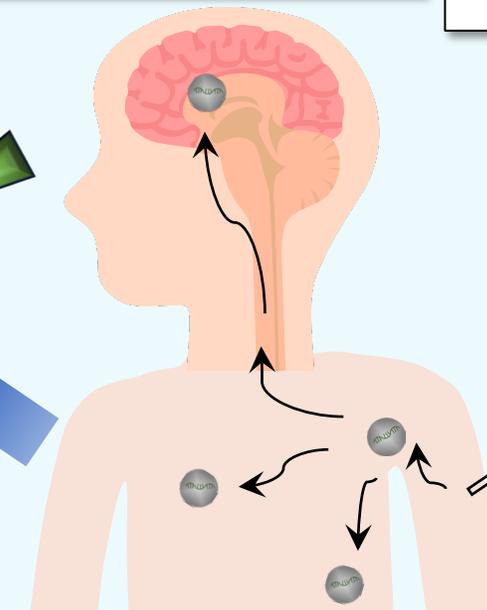
① スパイクタンパク質の全長をコードしたmRNAを人工的に合成する。シュードウリジンを使用して、mRNAが細胞の中で長期間維持されるように細工が施してある。



作用機序とは、薬や物質がどのようにして体内で効果を発揮するのか、その仕組みを指す。



⑤ mRNAを取り込んだ細胞は、異種のタンパク質(SARS-CoV-2の場合はスパイクタンパク質)を産生するようになる。mRNAが存在し続ける限り、タンパク質を作り続ける。



③ mRNA-LNP製剤として投与する。

④ mRNA-LNP製剤は血流に乗って全身に運ばれる。LNPは血液脳関門も通過する。

# 脂質ナノ粒子投与後の組織分布 (ラットでの実験)

PMDA がファイザー社にデータの提出を求めて明らかになった  
(2021年2月)。

<https://doi.org/10.3390/biomedicine11082287>

Table 4-2. Mean concentration of radioactivity (sexes combined) in tissue and blood following a single IM dose of 50 µg mRNA/rat

Sample	Total Lipid Concentration (µg lipid equiv/g (or mL))						
	0.25 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Adipose tissue	0.057	0.100	0.126	0.128	0.093	0.084	0.181
Adrenal glands	0.27	1.48	2.72	2.89	6.80	13.77	18.21
Bladder	0.041	0.130	0.146	0.167	0.148	0.247	0.365
Bone (femur)	0.091	0.195	0.266	0.276	0.340	0.342	0.687
Bone marrow (femur)	0.48	0.96	1.24	1.24	1.84	2.49	3.77
Brain	0.045	0.100	0.138	0.115	0.073	0.069	0.068
Eyes	0.010	0.035	0.052	0.067	0.059	0.091	0.112
Heart	0.28	1.03	1.40	0.99	0.79	0.45	0.55
Injection site	128.3	393.8	311.2	338.0	212.8	194.9	164.9
Kidneys	0.39	1.16	2.05	0.92	0.59	0.43	0.42
Large intestine	0.013	0.048	0.09	0.29	0.65	1.10	1.34
Liver	0.74	4.62	10.97	16.55	26.54	19.24	24.29
Lung	0.49	1.21	1.83	1.50	1.15	1.04	1.09
Lymph node (mandibular)	0.064	0.189	0.290	0.408	0.534	0.554	0.727
Lymph node (mesenteric)	0.050	0.146	0.530	0.489	0.689	0.985	1.366
Muscle	0.021	0.061	0.084	0.103	0.096	0.095	0.192
Ovaries (females)	0.104	1.34	1.64	2.34	3.09	5.24	12.26
Pancreas	0.081	0.207	0.414	0.380	0.294	0.358	0.599
Pituitary gland	0.339	0.645	0.868	0.854	0.405	0.478	0.694
Prostate (males)	0.061	0.091	0.128	0.157	0.150	0.183	0.170
Salivary glands	0.084	0.193	0.255	0.220	0.135	0.170	0.264
Skin	0.013	0.208	0.159	0.145	0.119	0.157	0.253
Small intestine	0.030	0.221	0.476	0.879	1.279	1.302	1.472
Spinal cord	0.043	0.097	0.169	0.250	0.106	0.085	0.112
Spleen	0.33	2.47	7.73	10.30	22.09	20.08	23.35
Stomach	0.017	0.065	0.115	0.144	0.268	0.152	0.215
Testes (males)	0.031	0.042	0.079	0.129	0.146	0.304	0.320
Thymus	0.088	0.243	0.340	0.335	0.196	0.207	0.331
Thyroid	0.155	0.536	0.842	0.851	0.544	0.578	1.000
Uterus (females)	0.043	0.203	0.305	0.140	0.287	0.289	0.456
Whole blood	1.97	4.37	5.40	3.05	1.31	0.91	0.42
Plasma	3.96	8.13	8.90	6.50	2.36	1.78	0.81
Blood:plasma ratio	0.815	0.515	0.550	0.510	0.555	0.530	0.540



# 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	感染症予防ワクチン
<b>薬物動態</b>		
生体内分布	必要	不要
標的臓器の同定	必要	不要
タンパク質発現に伴う毒性	必要	不要
<b>遺伝毒性</b>		
遺伝子挿入による変異誘発	必要	不要
腫瘍形成	必要	不要
胚／胎児への毒性	必要	不要
<b>排出試験（シェディング）</b>		
精液／母乳の排泄	必要	不要
第三者への伝播	必要	不要
<b>臨床試験</b>		
自己免疫病／血液病の発生	必要	不要
新規感染症／がんの発生	必要	不要
観察期間（追跡期間）	<ul style="list-style-type: none"> <li>30年（EMA: European Medicines Agency）、5年以上（FDA: Food and Drug Administration）</li> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mRNA脂質ナノ粒子製剤の場合は42日（FDA）</li> <li>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。</li> </ul>

mRNA脂質ナノ粒子製剤等の遺伝子ワクチンは遺伝子治療薬と同様の作用機序である。



# 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」の改正に関する提言

1. 感染症予防ワクチンの作用機序ごとに、非臨床試験ガイドラインを個別に策定すること
2. mRNA脂質ナノ粒子製剤などの遺伝子ワクチンにも、一般医薬品と同等の厳格な試験項目を適用すること
3. mRNA脂質ナノ粒子製剤などの遺伝子ワクチンに関するガイドラインを「指針」へと格上げし、遺伝子治療薬と同等の規制水準を適用すること

**② 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（カルタヘナ法）及び「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」（研究開発二種省令）に即した承認審査の問題**

# 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による 生物の多様性の確保に関する法律」 (カルタヘナ法)

生物多様性条約の「カルタヘナ議定書」に基づき、遺伝子組換え生物が環境や生態系に与える影響を防ぐために2003年に制定された。この法律は、遺伝子組換え生物の環境放出や輸送、研究開発を規制し、自然界への影響を事前に評価して管理する枠組みを提供している。

# 「生物」の定義（遺伝子組換え「生物」）

カルタヘナ法では、「核酸を転移し又は複製する能力のある一つの細胞又は細胞群、ウイルス及びウイロイド」と定義され、次にあげるものは除外される。

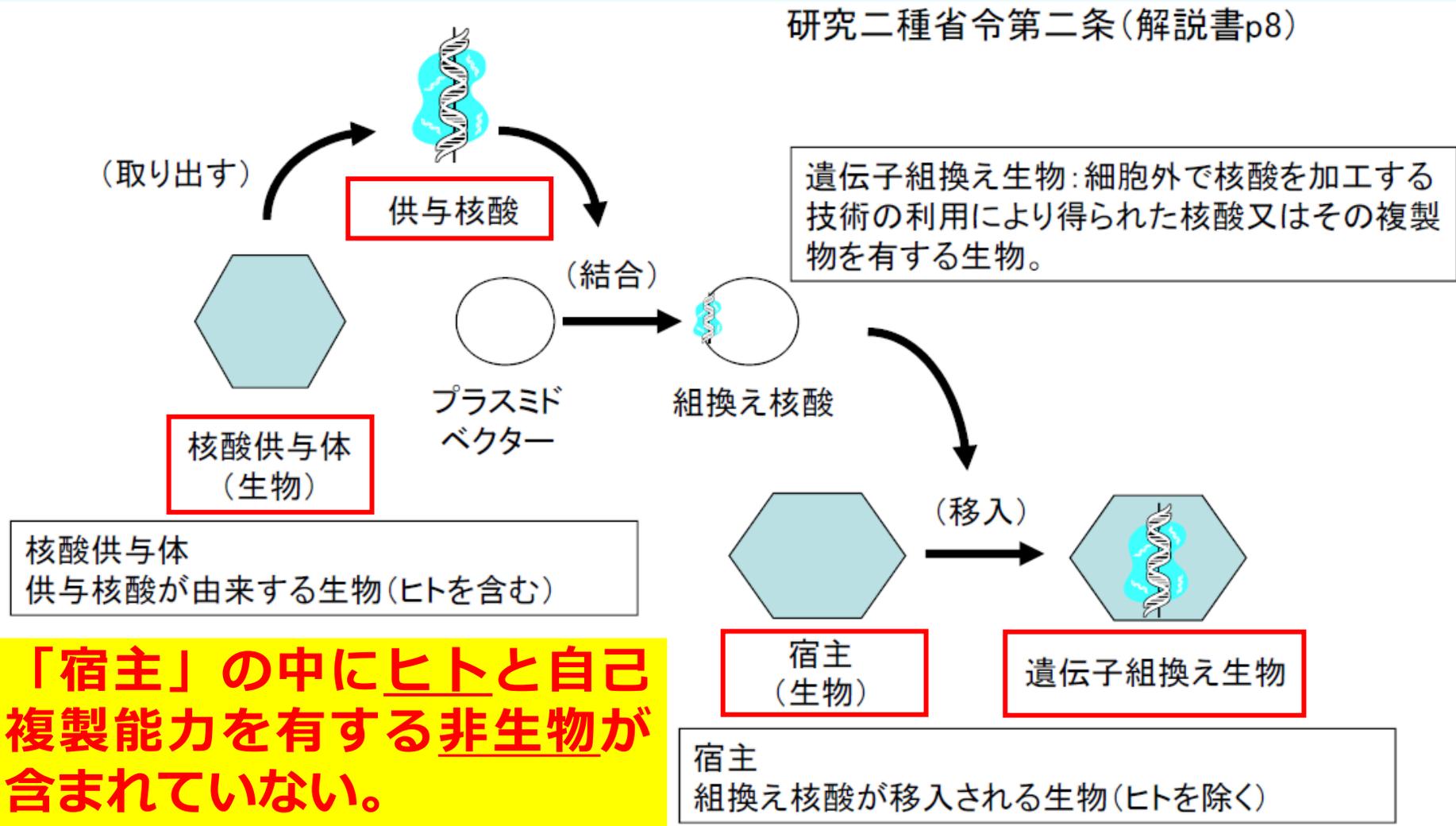
- ① ヒトの細胞等
- ② 分化能を有する又は分化した細胞等（個体及び配偶子を除く）であって自然条件において個体に生育しないもの。

生物として扱われるもの （法の対象になる）	生物として扱われないもの （法の対象外）
細菌（大腸菌など） 真菌 動物の個体、配偶子、胚、胎仔 <b>ウイルス</b> バクテリオファージ	<b>ヒトの細胞等</b> （個体、配偶子、胚、培養細胞、臓器） 培養細胞（胚性幹細胞を含む） 死んだ動物個体 動物の組織・臓器 プラスミド

「宿主」の中にヒト（人間）と自己複製能力を有する非生物が含まれていない。

# 核酸供与体、供与核酸、ベクター、宿主の概念図

研究二種省令第二条(解説書p8)



**「宿主」の中にヒトと自己複製能力を有する非生物が含まれていない。**

# 研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令，第3条.

<p>一 クラス1</p>	<p>微生物，きのこ類及び寄生虫のうち，哺乳綱及び鳥綱に属する動物（ヒトを含む．以下「哺乳動物等」という．）に対する病原性がないものであって，文部科学大臣が定めるもの並びに動物（ヒトを含み，寄生虫を除く．）及び植物</p>
<p>二 クラス2</p>	<p>微生物，きのこ類及び寄生虫のうち，哺乳動物等に対する病原性が低いものであって，文部科学大臣が定めるもの</p>
<p>三 クラス3</p>	<p>微生物及びきのこ類のうち，<b>哺乳動物等に対する病原性が高く，かつ，伝播性が低いもの</b>であって，文部科学大臣が定めるもの</p>
<p>四 クラス4</p>	<p>微生物のうち，哺乳動物等に対する病原性が高く，かつ，伝播性が高いものであって，文部科学大臣が定めるもの</p>



# 宿主と核酸供与体の「実験分類」

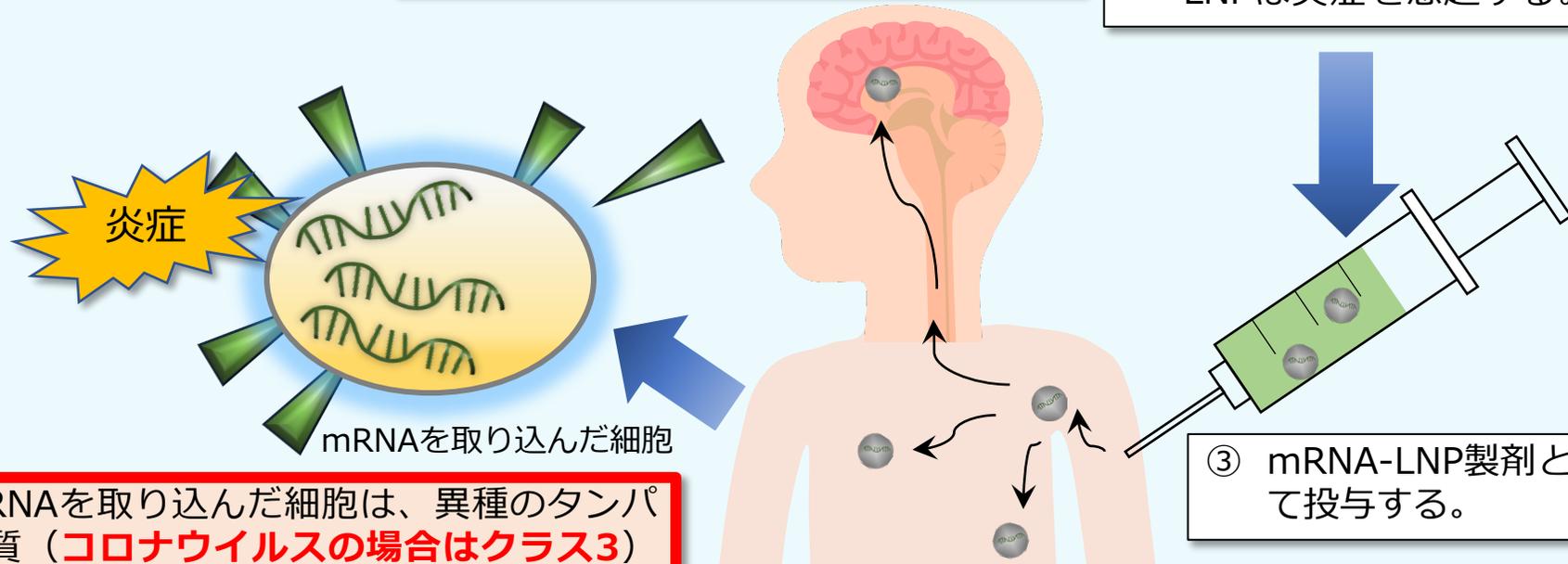
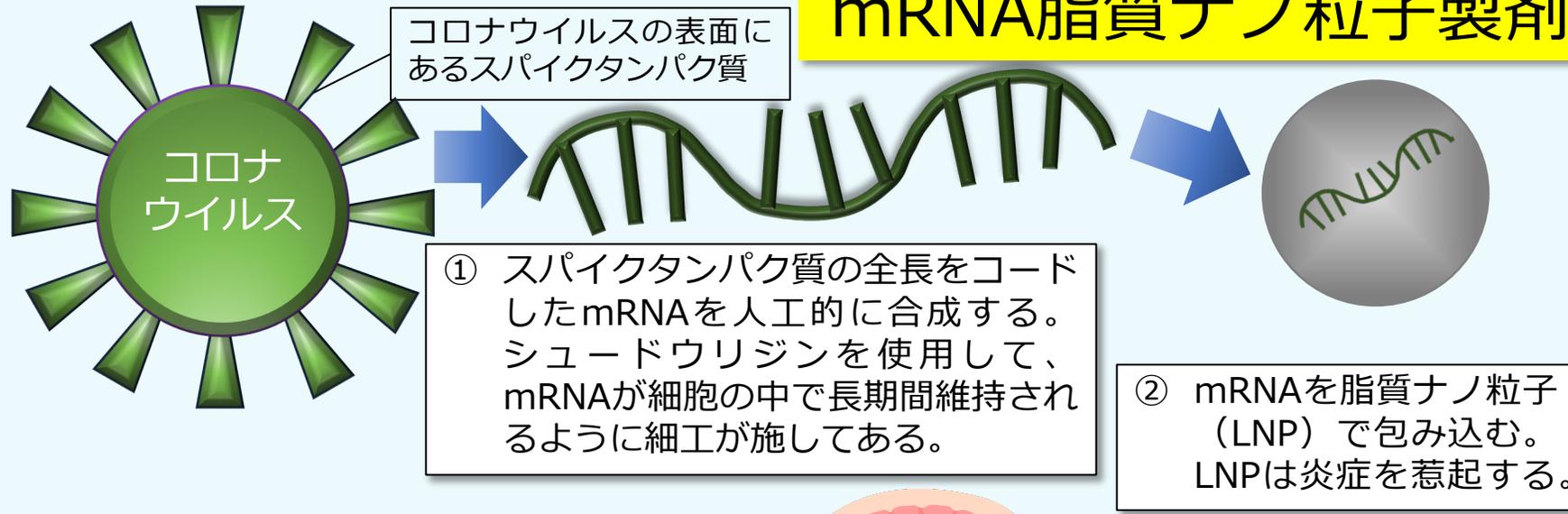
微生物、寄生虫

		クラス1	クラス2	クラス3	クラス4
病原性(※)		なし	低	高	高
伝播性(※)				低	高
微生物	原核生物 及び真菌	病原性がないもの	Actinomyces bovis, Bacillus cereus, Mycobacterium fortuitum など	Salmonella typhi, Bacillus anthracis, Coxiella burnetii など	規定なし
	ウイルス 及びウイ ロイド	Avian astrovirus, Fish virus, Plant virus など	Akabane virus, Avian pox virus, Ibaraki virus など	HIV, SARS coronavirus, West Nile virus など	Cote d'Ivoire Ebola virus, Lassa virus, Marburg virus など
	原虫	病原性がないもの	Babesia abovis, Eimeria acervulina, Nosema apis など	規定なし	規定なし
寄生虫		病原性がないもの	Acarapis woodi, Distyocaulus viviparous, Fasciola hepatica など	網掛け部の具体的な名前につ いては、研究開発二種告示で規定	

動物（**ヒトを含み**、寄生虫を除く。）… 病原性、伝播性によらず、全て**クラス1**

「核酸供与体」の中にヒトは含まれているが、「**宿主**」にはヒトは含まれていない。また、**自己複製能力を有する非生物も「宿主」には含まれていない。**

# mRNA脂質ナノ粒子製剤の作用機序



⑤ mRNAを取り込んだ細胞は、異種のタンパク質（**コロナウイルスの場合はクラス3**）を産生するようになる。mRNAが存在し続ける限り、タンパク質を作り続ける。スパイクタンパク質に病原性や毒性があることが明らかになりつつある。

④ mRNA-LNP製剤は血流に乗って全身に運ばれる。LNPは血液脳関門も通過する。

# 自己増殖型mRNAについて

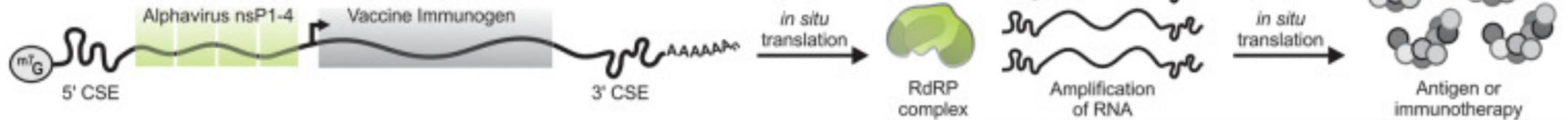
A) Conventional mRNA



シュドウリジンを使用することで、mRNAが細胞内で長期間安定して維持される。

B) Self-amplifying RNA

## 自己増殖型mRNA



C) Trans-amplifying mRNA

## トランス増殖型mRNA



機能獲得 (Gain-of-function) に関する懸念が指摘されている。

<https://www.nature.com/articles/s41434-020-00204-y>

自己増殖型mRNAはシュドウリジンを使用せず、その代わりにRNA複製酵素を組み込んでいる。mRNAが存在し続ける限り、タンパク質を作り続ける。

# 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 生命倫理・安全対策室の回答（原文ママ）

ナノ粒子製剤自体は、**法第2条で定義された「生物」に該当しないため、**内包される**mRNAが自己増殖型であるかに関わらず規制対象外**です。

またこれらを実験動物に接種する実験の扱いについてですが、動物個体の体細胞にmRNAを接種し一過性の発現を得るような実験は、規制対象外です。一方で、**接種後に転写・ゲノムに取り込まれる等によって増殖が継続的に起こる場合はその動物個体が遺伝子組換え生物等に該当いたします**ので、貴機関において適切な拡散防止措置を講じる必要があります。



# カルタヘナ法第2条第2項 （「遺伝子組換え生物等」の定義）の改正

## 【現法令】

第2条第2項 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

- 一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの
- 二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

## 【改正案】

第2条第2項 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸若しくはその複製物を有する生物又は自己複製能力等を有する高分子化合物等をいう。

- 一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの
- 二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

「遺伝子組換え生物」の定義に自己複製能力等を有する非生物性の高分子化合物等も含めること  
で、生物の範囲を拡張し、これらに対しても適切な拡散防止措置を確保すること。



# 研究開発二種省令第2条第7号 （「宿主」の定義）の改正

## 〔現省令〕

第2条第7号 宿主 組換え核酸が移入される生物をいう。

## 〔改正案〕

第2条第7号 宿主 組換え核酸が移入される生物 （ヒトを含む） をいう。

遺伝子ワクチン等が人体に移入される場合も「第二種使用」に該当するものとして、拡散防止措置の対象に含めること。なお、本改正は、ヒトへの遺伝子組換えを推奨するものではなく、人工的に合成された遺伝子や核酸の投与における安全性の確保を目的としている。そのため、利害関係のない第三者機関による厳密かつ公正な審査体制を整備し、より慎重で透明性の高い対応を徹底することを意図している。

# まとめ

新型コロナウイルスによる悲惨な薬害が二度と繰り返されないようにするためには、mRNA脂質ナノ粒子製剤をはじめとした遺伝子製剤全般に対する厳格な承認審査及び長期安全性評価を義務付けることが不可欠です。科学的根拠に基づいた適切な判断と迅速な対応を国に強く求めます。