

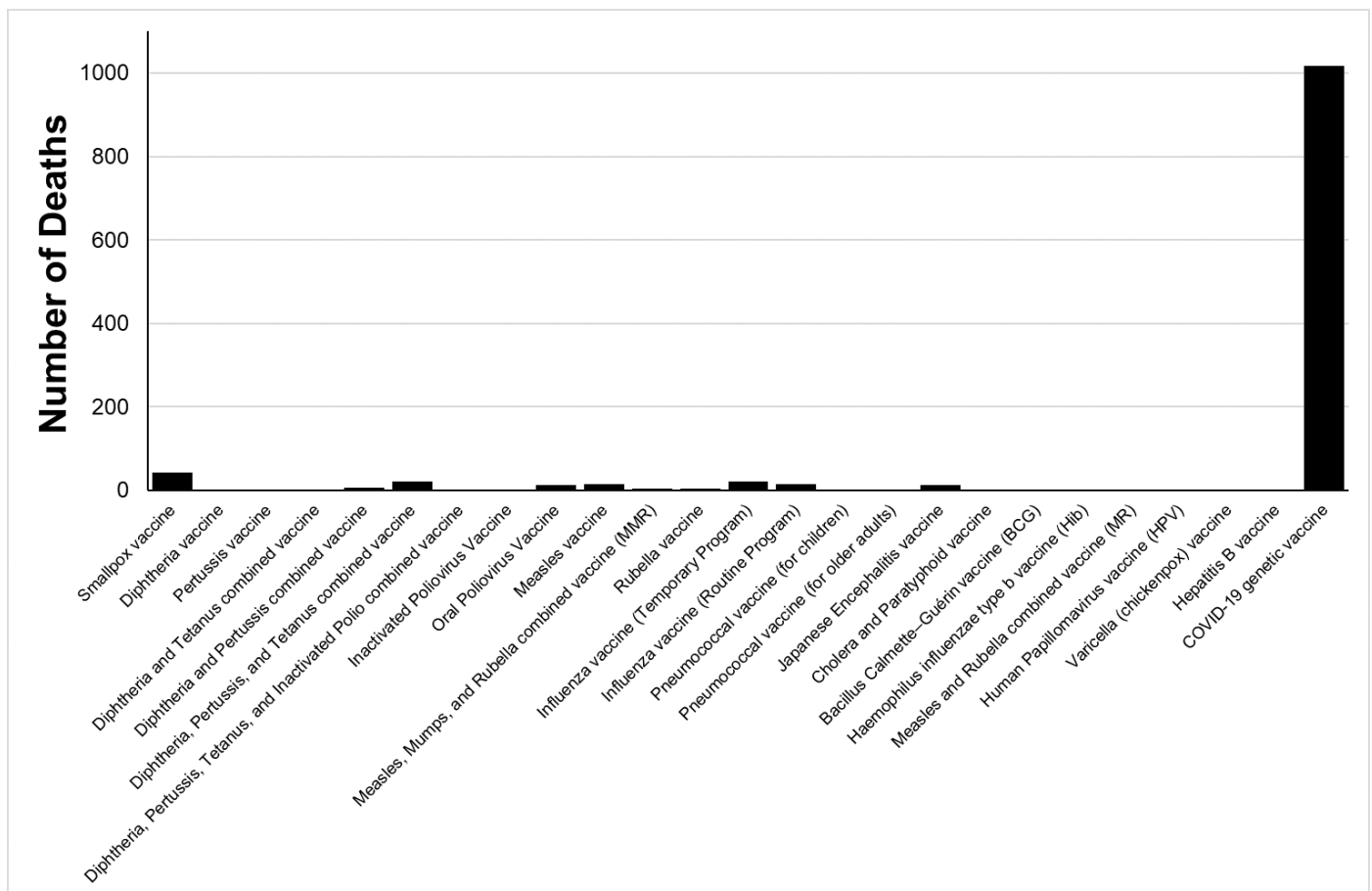


図 1. 厚生労働省が運営する予防接種健康被害救済制度により認定された死亡者数(2025 年 6 月 2 日現在)

日本の予防接種健康被害救済制度の下で承認された累積症例数は、1977 年 2 月から 2021 年までの期間について、厚生労働省のウェブサイトで公表されている[169]。2022 年以降のデータについては、本研究で提示した数値は、同じウェブサイトで公表された各年度および各検討委員会の記録を含む個々の記録に基づいて独自に作成されたものである。

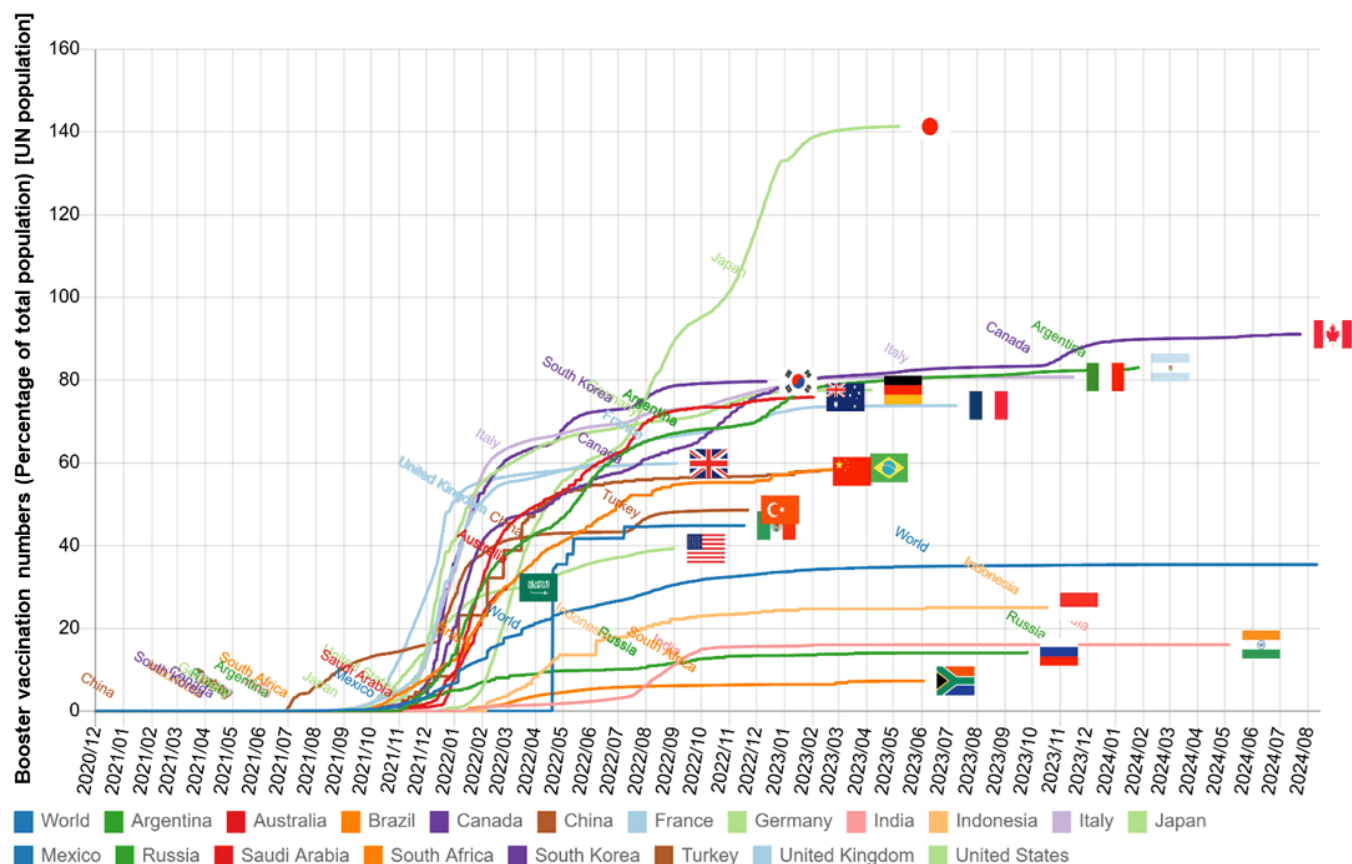


図 2. G20 各国の人口 100 人あたりの遺伝子ワクチン追加接種回数。

札幌医科大学のホームページを用いて図を作成した[44]。国別の COVID-19 ワクチン追加接種率の国際比較(2020-2024 年)この図は、国連の人口推計に基づいて各国で実施された COVID-19 の追加接種の累積件数が総人口に占める割合を示したものである。このデータは 2020 年 12 月から 2024 年 8 月までのもので、19 カ国と世界平均(青線)が含まれている。各線はその国のブースター展開の軌跡を表しており、フラグとラベルマーカはおおよそのプラトーまたは 2024 年半ば時点での最新値を示している。特に、日本(緑の線)では累積接種率が 150%を超え、1 人当たりの追加接種が複数回行われたことが示された。カナダ、韓国、ドイツ、フランス、およびアルゼンチンでも 80%を超える高い普及率が示されているが、ロシア、インド、南アフリカなどの国々では普及率が著しく低い。このグラフは、追加接種の接種率に著しい格差があることを強調しており、各国の予防接種戦略に時間的な傾向があることを示している。

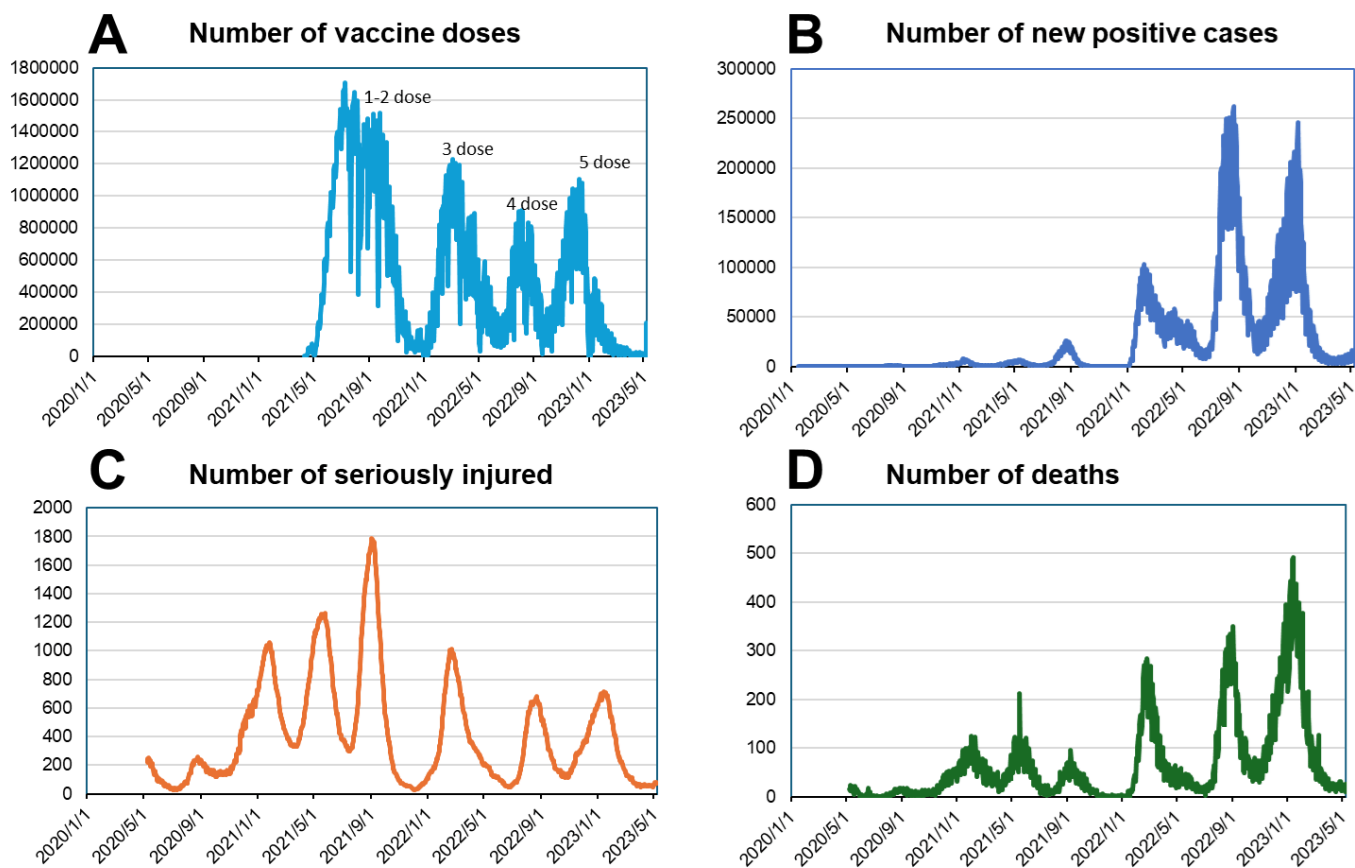


図 3. 日本における COVID-19 の疫学指標の推移(2020-2023 年)

この図は、日本における 4 つの主要な COVID-19 疫学指標について、2020 年から 2023 年までの時系列的な傾向を示したものである。(A)1 日当たりの新規陽性症例数。(B)1 日当たりの新規重症例数。(C)1 日当たりの新規入院件数。(D)1 日当たりの新規死亡数。全てのデータは日本の厚生労働省から入手したもので、COVID-19 が 5 類の感染症に再分類されたことを受けて新規症例数の集計が正式に中止された 2023 年 5 月 8 日までの累積公衆衛生報告に基づいている。「COVID-19 Information-Insights from Data」のデータ[170]。

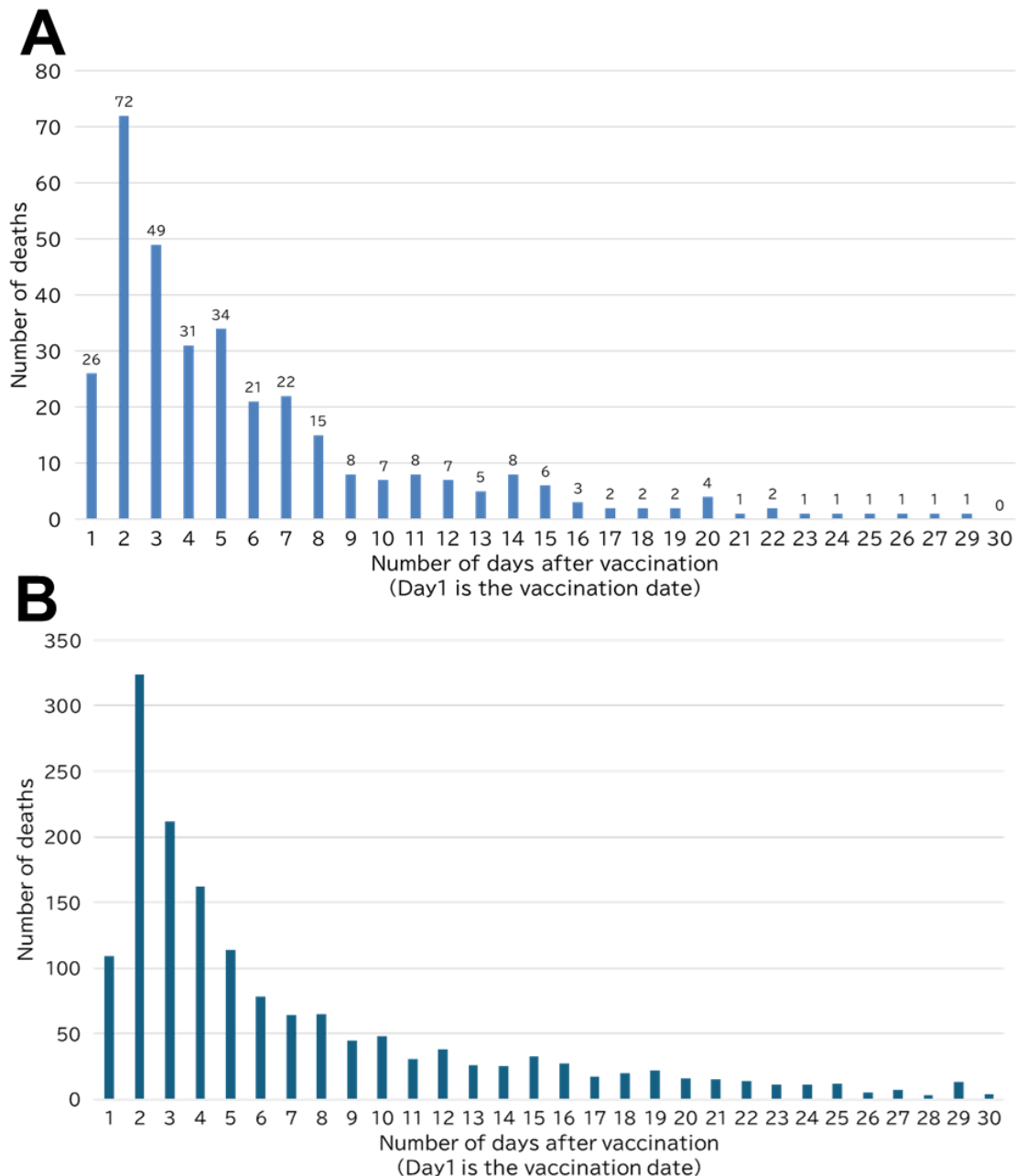


図 4. COVID-19 ワクチン接種後に報告された死亡の時間的分布:

(パネル A)2021 年 6 月 18 日現在、(パネル B)2025 年 1 月 28 日現在。Fukushima[57](パネル A)および Hirai et al.[54](パネル B)では、縦軸のラベルが英語に翻訳されており、パネル B との一貫性を確保するために、パネル A の観察期間が 30 日間に短縮されている。これらの棒グラフは、因果関係の確認にかかわらず、COVID-19 ワクチン接種後に報告された死亡の 1 日当たりの発生率を示したものであり、日本の保健当局が公表している安全性監視データに基づいて算出された。異なる年(それぞれ 2021 年と 2024 年)に収集されたデータセットに基づいているにもかかわらず、どちらのグラフも非常に一貫した時間パターンを示している:報告された死亡の顕著なピークはワクチン接種後 2 日目であり、その後徐々に単調に減少している。この左に偏った分布は、事象発生までの時間のデータをモデル化する際に一般的に用いられる離散的な Erlang 分布に近似しており、再現性のある生物学的に制約された病理学的過程を示唆している[58]。ワクチン接種開始から 6 カ月も経たない 2021 年 6 月には、ワクチン接種後の死亡率はすでに約 0.002%に達しており[59]、この数字は 2024 年までほとんど変化しなかった[54]。独立したデータセット間でこのパターンに再現性があることは、規制当局による早期介入の機会を逃していることを浮き彫りにしている。標準的な医薬品安全性監視の慣行が適用されていれば、2021 年半ばまでに一般市民に対して妥当な警告を発することができたであろう。そうしないことは、医薬品安全性監視義務の重大な違反であり、十分な情報を得た上で自己決定する個人の権利の侵害である。

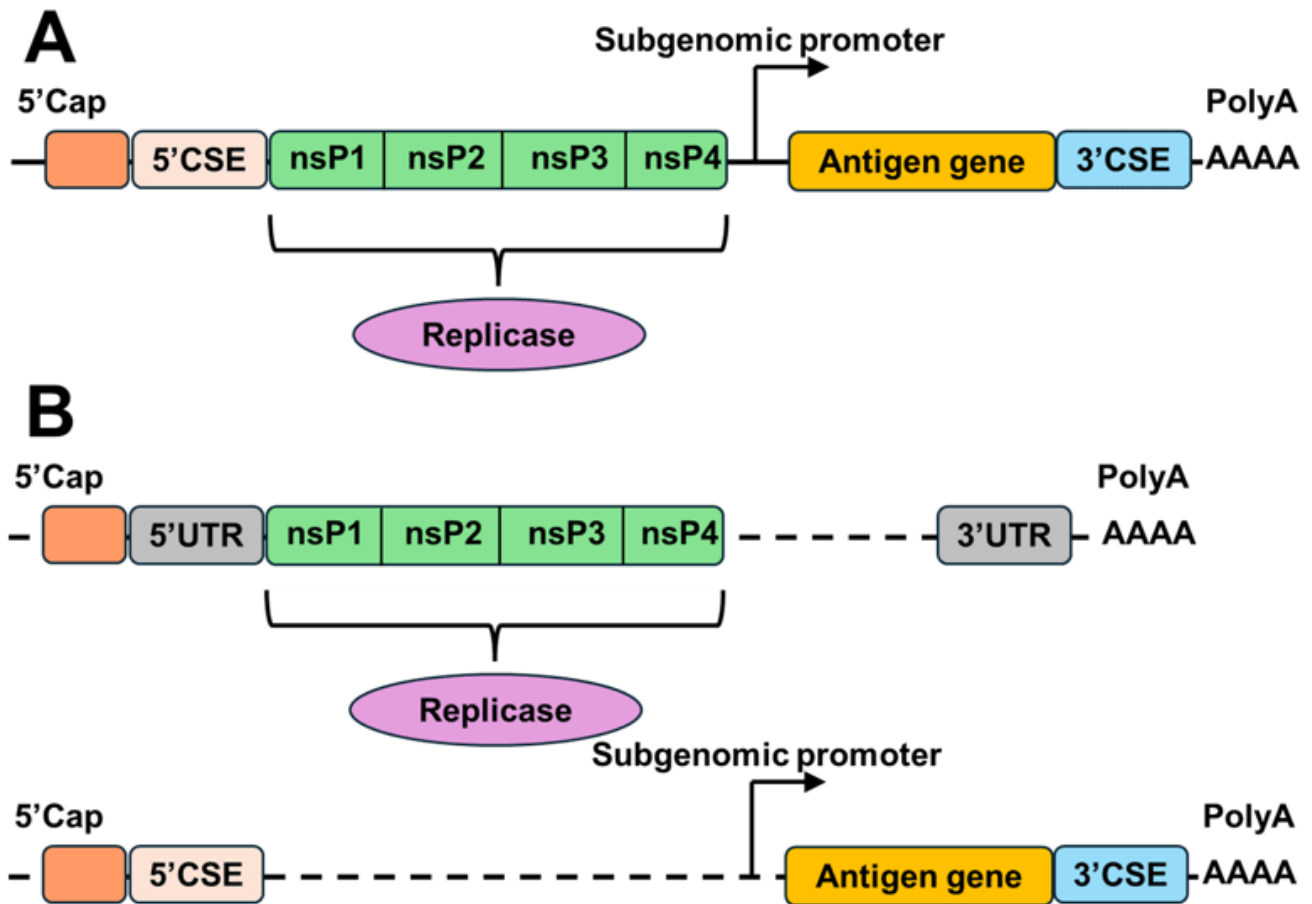


図 5. 自己増殖型 mRNA(saRNA)とトランス増殖型 mRNA(taRNA)の構造

(A) 自己増殖型 RNA(saRNA)は、ウイルス由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ(レプリカーゼ;nsP1-4)をコードしており、ヒト細胞内での RNA の細胞内増幅を可能にしている。現在市販されている saRNA LNP 遺伝子ワクチンでは、レプリカーゼと抗原コード配列の両方が単一の RNA 分子上に保持されている。このデザインでは、低用量で多くの抗原を発現させることが可能であるが、両要素が共発現されるため、理論的には持続的な抗原産生及び意図しない又は非特異的な翻訳が生じるリスクがある。さらに、RNA レプリカーゼは DNA ポリメラーゼとは異なり校正活性を欠いているため、複製エラーを起こしやすく[109]、複製の忠実度や標的外の細胞への影響の可能性について懸念が生じている。(B) トランス増殖型 mRNA(taRNA)として知られる別のプラットフォームでは、レプリカーゼ RNA と抗原をコードする RNA を 2 つの異なる分子に分離する[97]。saRNA 構成体は典型的には大きい(9-12 kb を超える)が、taRNA システムではレプリカーゼと抗原をコードする成分が別々の RNA 分子に分割されるため、各 RNA 鎖のサイズが大幅に小さくなる。この構造上の分断により、発現が長引いたり制御不能になったりするリスクが低下し、バイオセーフティが強化される。さらに、各 RNA 成分の投与量を独立して最適化することができ、レプリカーゼ活性と抗原量をよりよく制御することができる。taRNA システムにおける効率的な増幅には、両 RNA の同一細胞内への同時送達および共局在化が必要であるため、制御されない増幅の可能性は実質的に最小限に抑えられる。saRNA および taRNA のいずれのプラットフォームにおいても、弱毒化または解毒されていない抗原コード配列の *in vivo* での発現に重大な懸念がある。これらの抗原は免疫応答を誘発することが意図されているにもかかわらず、それ自体が投与後の有害作用の一因となりうる固有の生物学的活性または毒性を有している可能性があるため、このことは安全性上の考慮事項を提起する。CSE は「保存配列要素(conserved sequence element)」を表し、nsP は「非構造タンパク質(nonstructural protein)」を表し、UTR は「非翻訳領域」を表す。

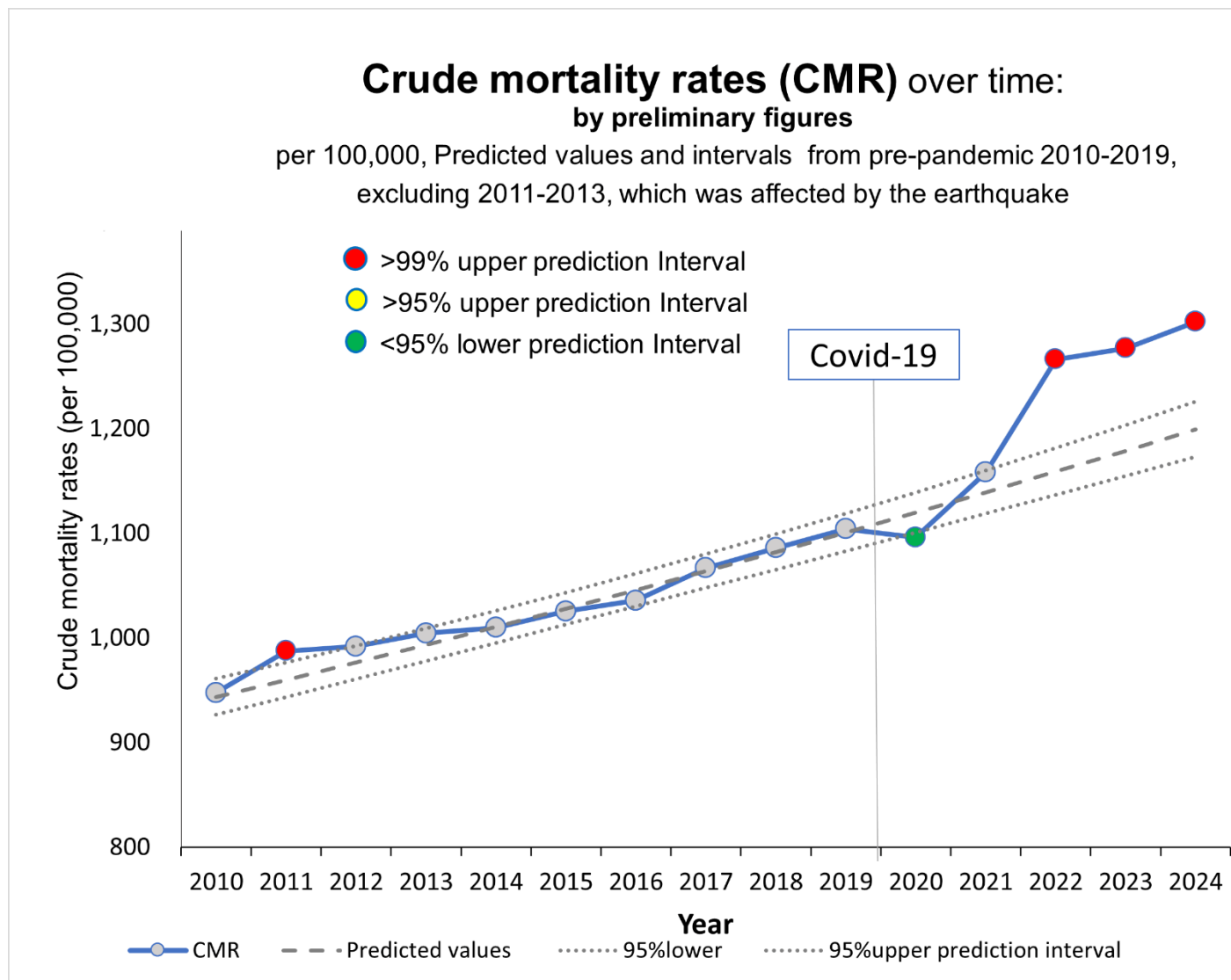


図 6. 粗死亡率(CMR)の経年変化:

全死因 2020 年の CMR は、95% 下側予測区間(PI)を下回った。日本での大規模なワクチン接種キャンペーンが開始された 2021 年には上昇したが、区間内にとどまった。2022 年以降は 95% 上側 PI を上回り、2023 年と 2024 年には継続的な超過が続いた。死亡率の暫定数値と人口予測は、日本政府のウェブサイトから公式に取得されている[113]

([https://www.e-stat.go.jp/stat-](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053059&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0)

[search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053059&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053059&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0) and

<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#monthly>.)。死亡率予測値および全死因のパンデミック前の粗死亡率(CMR)からの死亡率間隔は、2010 年から 2019 年の期間を基に、死亡率が大地震と津波により例外的に高かった 2011 年から 2013 年を除外して、ロジスティック回帰分析を用いて算出された。

表 1.引用された法的規定の要約

本表は、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(薬機法)に基づく医薬品の規制、承認、条件付き承認、販売停止の可能性(mRNA-LNP 遺伝子ワクチンを含む)に関する主要な法令規定の概要を示す。各規定は簡潔に説明され、COVID-19 パンデミック時の日本の規制対応への具体的な適用例も記載されている。本表で強調された規定は、販売承認(第 14 条)、緊急使用承認(第 14 条の 3)、医薬品監視及び副作用報告(第 68 条の 10)、緊急命令(第 69 条の 3)、製品承認取消(第 74 条の 2 及び第 75 条の 3)に関する法的枠組みを包括的に確立している。第 14 条の 3 第 1 項は、特例承認(緊急使用)に基づく外国開発の遺伝子ワクチンが日本で迅速承認される法的根拠となった。本表はまた、市販後における安全性懸念が生じた場合に日本政府が法的に介入(承認の停止または取消)できる方法、ならびに製造業者がそのようなリスクを報告し適切に対応する法的義務を明確に概説している。

	法令及び条項番号	説明	日本の法律に基づくワクチン規制、承認、または回収手続きとの関連性
1	薬機法第 14 条	医薬品等の製造販売の認可に関する法的枠組みを定める。この規定に基づき、厚生労働省は、医薬品が厳格な品質、有効性及び安全性の基準を満たし、かつ国の公衆衛生上の目的と合致する場合に限り、その製造販売を認可することができる。 第 14 条は日本の医薬品承認制度の基礎となる法的枠組みであり、以下の様々な側面を扱う複数の項を含む： - 第 1 項：承認の一般要件。 - 第 15 項：既に承認された製品の部分変更承認の手続き。	本条は mRNA-LNP 製剤を含むワクチンの規制において中核的な役割を担い、日本医薬品市場への参入に関する法的基準を定めるものである。また、特例承認制度及び承認後変更の法的根拠となる。
2	薬機法第 14 条第 15 項	本規定は、一部変更承認の法的枠組みを定めるものである。これにより、医薬品製造販売業者(MAH)は、新規承認申請を提出することなく、既に承認された医薬品に対して特定の変更を実施することが可能となる。 本規定は、以下のような変更に応用される： - 有効成分の変更(例：新たなウイルス株に対応するためスパイクタンパク質の配列を変更する場合) - 剤形、投与経路、製造工程の変更 - 効能・効果または対象集団の更新	この仕組みは、新たな変異株へのワクチン適応など、公衆衛生上の新たなニーズに迅速に対応することを可能にする一方で、変更が軽微とみなされるか既存データで裏付けられる場合、本格的な臨床試験を必要としない。しかし、この規制上の柔軟性は、遺伝子ワクチンに適用される場合、特に改変製品が元の製剤と抗原構造や作用機序において著しく異なる場合には懸念を生じうる。 mRNA ベースの COVID-19 ワクチンにおいては、この条項が活用され、日本国内では新たな臨床試験を実施せず(代わりに従来版からの外挿データに依拠)、更新された製剤(例：JN.1 やオミクロン亜種を標的とするもの)の承認が行われている。
3	薬機法第 14 条の 2 の 2	本規定は、パンデミックなどの差し迫った公衆衛生上の緊急事態に対応するため、従来の承認に必要な完全な証拠要件が満たされていない場合でも、医薬品に対する条件付きかつ期限付きの承認を認めるものである。 具体的には、以下の条件を満たす場合に限り、規制当局が限定的な臨床データまたは非臨床データに基づいて販売承認を付与することを可能とする： - 当該製品に対する明確な医療上の必要性が存在すること。 - 代替となる治療法または予防法が存在しないこと。 - 入手可能な科学的根拠に基づき、当該製品が有効かつ安全であると合理的に推定されること。 - 申請者は、安全性及び有効性を確認するための市販後調査を実施することを約束する。	この規制メカニズムは、米国の緊急使用許可(EUA)や欧州連合の条件付き販売承認(CMA)に類似している。日本では、包括的な長期安全性データが不足しているにもかかわらず、複数の COVID-19 遺伝子ワクチンがこの条項に基づき特例承認を取得した。

4	薬機法第 14 条の 3	本規定は、日本の「特例承認」の法的根拠を構成するものであり、以下の基準を満たす場合に限り、特定の緊急事態下において未承認医療製品を条件付きで承認することを可能とする： 1. 公衆衛生上の緊急事態が存在し、人命または健康に重大な危険をもたらす場合（例：パンデミックまたはバイオテロ事件）。 2. 日本で法的に承認された適切な代替製品が存在しないこと。 当該製品は、米国や欧州連合など、日本と同等の規制システムを有する国において使用が承認されていること。	この特例承認制度は、国内の標準的な臨床試験要件を免除し、海外で承認された医療製品への迅速なアクセスを可能とする。2021 年以降、日本で mRNA ベースの COVID-19 ワクチンが承認・流通した主な法的根拠となった。 ただし、この経路では日本の法律で通常要求される非臨床試験および臨床試験の完全な審査を経ずに市場参入が認められるため、患者の安全を確保するためには、市販後調査、リスクコミュニケーション、規制の透明性がより一層重要となる。
5	薬機法第 68 条の 9	第 68 条の 9 は、承認製品に関連する重篤な有害事象その他の安全上の懸念を製造販売業者が認識した場合、流通停止や規制当局への報告を含む必要な措置を講じる義務を定めている。この義務を遵守しない場合、製品の承認取り消しを含む行政処分を受ける可能性がある。	ワクチン、特に mRNA-LNP 製剤などの遺伝子ワクチンに関しては、本条は製造販売業者（MAH）の市販後責任を強調するとともに、安全上のリスクが重大かつ不適切に管理されていると判断された場合に市場回収手続きを開始する可能性を含む、規制当局による介入の法的根拠となる。
6	薬機法第 68 条の 10	医薬品製造販売業者及び製造業者は、医薬品に関連する重篤な副作用、感染症、品質欠陥について、直ちに厚生労働省に報告する義務を負う。この義務は、臨床試験から市販後調査に至る製品ライフサイクルの全段階に及ぶ。 本規定は日本のファーマコビジランス体制の基盤を成し、規制当局が早期に安全性シグナルを検知し、リスク・ベネフィットのバランスを評価し、必要に応じて適時に規制介入を開始することを可能とする。	ワクチン（mRNA-LNP 製剤などの遺伝子ワクチンを含む）に関して、第 68 条の 2 は、リアルワールドの安全性データが体系的に収集・審査され、第 69 条の 3（一時停止）または第 74 条の 2（取消）に基づく措置の証拠基盤を形成することを保証する。 第 68 条の 2 への不遵守は、行政処分につながる可能性があり、市販後調査システムの完全性を損なう。
7	薬機法第 69 条の 3	厚生労働省が、深刻な安全上の懸念が生じた場合に医薬品の一時的な販売停止・制限または流通停止を行う法的権限を確立する。これにより厚生労働省は、正式な調査や許可取消手続きの結果を待たずに、有害事象や品質問題の初期兆候に基づき、追加投与の中止を含む予防的なリスク管理措置を講じることが可能となる。	ワクチン規制の文脈において、第 69 条の 3 は予防的法的措置として機能し、特に重篤な有害事象や予期せぬ安全性シグナルが確認された場合、公衆衛生を保護するため当局が迅速に行動することを可能とする。本規定は、第 74 条の 2 に基づく完全な回収手続きの前段階またはそれとは独立して、市販後調査データや症例報告が直ちなる規制介入の必要性を示唆する場合に特に重要となる。
8	薬機法第 74 条の 2	第 74 条の 2 は、医薬品が市販後調査により安全性が確保されなくなった、又は有効性が認められなくなった場合、若しくは承認時に定められた条件を満たさなくなった場合に、厚生労働省が当該医薬品の販売承認を取り消し又は停止する権限を付与するものである。本条は、新たな証拠により許容できないリスクが示された場合の規制措置の法的根拠となる。	mRNA-LNP 製剤などの遺伝子ワクチンに関して、第 74 条の 2 は、公衆衛生を保護するため、日本政府が規制上の取り消しまたは市場からの回収に向けた正式な手続きを開始できる主要な法的枠組みとして機能する。
9	薬機法第 75 条の 3	厚生労働省は、次のいずれかの条件を満たす場合、第 14 条の 3 に基づき付与された医薬品等の特例承認を取り消すことができる。 1. 当該製品が当初の緊急使用基準を満たさなくなった場合。 2. 販売承認保持者が承認に伴う義務を遵守しない場合。 3. このような措置は、公衆衛生上のリスクを防止するために必要と認められる。	この規定により、mRNA ベースのワクチンは、その迅速承認を正当化する条件が満たされなくなった場合、または重大な安全上の懸念が生じた場合に、撤回が可能となる。

表 2. 日本における一般医薬品と感染症予防ワクチンに対する非臨床試験の実施要件の相違点。

日本における一般医薬品と感染症予防ワクチンの非臨床試験要件の相違点。本表は、日本の規制枠組み下における一般医薬品と感染症予防ワクチンの非臨床試験要件の主な相違点をまとめたものである。毒性学、薬理学、免疫毒性、宿主防御評価、薬物動態学、遺伝毒性、発がん性、局所耐容性、毒性動態学を網羅している。(参考文献[9-23])

	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。
免疫毒性の評価		
評価方法	ICH S8に準拠しており、通常、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	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。

	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。	
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	- 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え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。 - 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。

表 3. コミナティの日本における非臨床試験ガイドライン適合性の検証。

ファイザー社のコミナティは、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインで求められている試験項目をすべてクリアしているものの、一般医薬品の審査基準と比べても、このガイドラインの基準が低いことに問題があった。がん原性試験や遺伝毒性試験は、日本の規制当局に求められていないことから実施されていない。

	感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの記載 000269127.pdf	ガイドライン 適否	コミナティ筋注 審査報告書 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 ・シュードウィ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 ・シュードウィ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。
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	○	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。

	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	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。

表 4. 遺伝子治療薬とワクチンの試験項目の比較

本表は、遺伝子治療薬とワクチンにおける必須の前臨床試験および臨床試験項目について規制上の比較を示す。特に、遺伝子治療製品は、挿入変異誘発、腫瘍形成、ベクターの持続的発現などの懸念から、生体内分布、遺伝毒性、排出、長期追跡調査を含む厳格な評価の対象となる。これに対し、mRNA-LNP 製剤を含む感染症予防ワクチンは、こうした評価が一般的に免除され、接種後の観察期間も大幅に短縮されている。この差異は、特に遺伝子導入特性を有する核酸ベースのワクチンにおいて、重大な規制上の格差を浮き彫りにしている。

	遺伝子治療薬	感染症予防ワクチン
薬物動態		
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
遺伝毒性		
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
排出試験(シェディング)		
精液／母乳の排泄	必要	不要
第三者への伝播	必要	不要
臨床試験		
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)	・ 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。	・ 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。

表 5. COVID-19 陽性患者: ワクチンの接種回数と致死率(2021 年 7 月)

文献[46]から転載した。注: これらは特定期間の調査結果であり、特に 65 歳未満の死亡者数が少ないことに留意すべきである。年齢層によって感染者数に大きな差があるため、全年齢ではなく各年齢層で比較することが望ましい。

*HER-SYS データの合計: 死亡者数は 2021 年 8 月 31 日現在で集計された。死亡報告率は約 70%であることに注意が必要である。

Age Group	Unvaccinated Case Fatality Rate	1 Dose Case Fatality Rate	2 Doses Case Fatality Rate
90 years and older	8.45% (18/213)	3.39% (2/59)	1.03% (1/97)
80–89 years	5.42% (39/719)	5.53% (12/217)	2.03% (6/296)
70–79 years	1.68% (23/1,366)	2.04% (11/538)	1.03% (4/387)
65–69 years	1.31% (13/991)	0.60% (2/334)	0.49% (1/203)
60–64 years	0.32% (10/3,098)	0% (0/715)	0.85% (1/117)
55–59 years	0.16% (9/5,728)	0.13% (1/787)	0% (0/117)
50–54 years	0.18% (15/8,257)	0% (0/806)	0% (0/146)
45–49 years	0.083% (8/9,588)	0.14% (1/726)	0% (0/132)
40–44 years	0.030% (3/9,847)	0.18% (1/568)	0% (0/127)
30–39 years	0.018% (4/22,764)	0.09% (1/1,063)	0% (0/244)
19–29 years	0.002% (1/41,375)	0% (0/1,605)	0% (0/352)
18 years and younger	0% (0/16,394)	0% (0/101)	0% (0/11)
All Age Group	0.12% (143/120,340)	0.41% (31/7,519)	0.58% (13/2,229)
65 years and older	2.83% (93/3,289)	2.35% (27/1,148)	1.22% (12/983)
Under 65 years old	0.04% (50/117,051)	0.06% (4/6,371)	0.08% (1/1,246)

Age Group	Unvaccinated	2 Doses Only (excluding 3rd dose recipients)	3 Doses Completed	Vaccination Status Unknown
	New Cases (July 1 – July 17, 2022) / Unvaccinated Population (July 17, 2022) (New Cases per 100,000 Population)	New Cases (July 1 – July 17, 2022) / 2 Dose Vaccinated Population (July 17, 2022) (New Cases per 100,000 Population)	New Cases (July 1 – July 17, 2022) / 3 Dose Vaccinated Population (July 17, 2022) (New Cases per 100,000 Population)	New Cases (July 1 – July 17, 2022)
0–11 years	83,304 / 10,702,008 (778.4)			
12–19 years	19,220 / 2,177,023 (882.9)	30,075 / 3,846,574 (794.9)	11,699 / 2,917,567 (401.0)	19,190
20–29 years	15,855 / 2,403,781 (659.6)	31,268 / 4,306,981 (726.0)	31,015 / 6,012,155 (515.9)	19,497
30–39 years	13,648 / 2,811,723 (485.4)	26,493 / 4,202,769 (630.4)	33,461 / 7,281,233 (459.6)	20,447
40–49 years	9,882 / 3,141,838 (314.5)	22,562 / 4,249,005 (531.0)	41,775 / 10,965,616 (381.0)	19,536
50–59 years	5,479 / 1,251,177 (437.9)	10,391 / 2,591,318 (401.0)	35,955 / 12,922,885 (278.2)	12,128
60–64 years	1,262 / 616,652 (204.7)	1,988 / 604,356 (328.9)	13,225 / 6,177,151 (214.1)	3,754
65–69 years	687 / 1,033,539 (66.5)	953 / 363,017 (262.5)	10,665 / 6,687,911 (159.5)	3,109
70–79 years	1,179 / 865,189 (136.3)	1,342 / 595,475 (225.4)	17,222 / 14,734,058 (116.9)	4,954
80–89 years	626 / 51,335 (1219.4)	812 / 413,436 (196.4)	8,732 / 8,562,739 (102.0)	3,081
90 years and older	277 / - (-)	310 / 141,847 (218.5)	3,291 / 2,249,696 (146.3)	1,467

表 6. ワクチン接種状況別 COVID-19 新規陽性症例数(1-17 年 7 月、2022 年)

注記: HER-SYS に登録された新規陽性者は、ワクチン接種歴(不明を含む)に基づき分類・報告され、過去 7 日間の新規陽性者総数は報告日時点で算出される。ワクチン接種歴が記録されていない症例については、2022 年 4 月 20 日までに提出された ADB データで報告されたものは未接種として分類され、2022 年 5 月 11 日以降に提出された ADB データで報告されたものは接種歴不明として分類される。HER-SYS に年齢情報が登録されていない個人は除外される。また、日本最年長者の年齢(2022 年 7 月 19 日時点)を超えると報告された個人は、全てのカテゴリーから除外される。新規陽性者数には無症状感染者を含む。人口 10 万人当たりの新規陽性者数は、7 日間の新規陽性者総数を 10 万人人口で除し、期間最終日(7 月 17 日)のワクチン接種実施の有無に基づき算出。結果の解釈には注意が必要。ワクチン接種者数は、ワクチン接種記録システム(VRS)の報告データに基づき算出(7 月 19 日時点のデータ。データは毎日更新されるため、接種と記録の間に時間差が生じる可能性があり、最新データは今後反映される)。未接種者数は、各年齢層の総人口から接種者数を差し引いて算出。なお、年齢層別人口は内閣官房ウェブサイト公表データ(「総務省『平成 33 年(2021 年)住民基本台帳に基づく年齢別人口(市町村別)』」を基に、各市町村の性別・年齢層別数値を集計したもの)に基づきます。接種者数が年齢別人口を上回る場合、未接種者数および 10 万人当たりの新規陽性者数は「-」と表示されます。2022 年 6 月 30 日の報告形式変更に伴い、2022 年 7 月 1 日以降のデータは改訂報告形式に基づく HER-SYS データに基づきます。本データは、指定期間内に報告された新規陽性症例数を集計したものであり、ワクチン接種から検査までの時間間隔を考慮しておらず、また過去の新型コロナウイルス感染症感染歴などの潜在的な背景要因も考慮していません。したがって、このデータはワクチン接種の予防効果を明確に示すものではありません。なお、ワクチン接種に関する判断は、厚生労働省のワクチン接種に関する専門家会議での議論を経て、有効性を分析した学術論文に基づいて行われており、このデータに基づいて決定されるものではありません。

表 7. 世界における mRNA-LNP 製剤バイアル内の DNA 汚染の検証(2025-03-24 現在)

本表は、複数の国の研究者による独立した調査結果をまとめたものである。彼らは様々な分析手法を用いて、mRNA-LNP ワクチンバイアル(ファイザー、モデルナ、第一三共)に DNA 残留汚染が存在することを報告している。1 回投与量あたりの DNA 量および DNA/RNA 比を、国際基準値(10 ng/回投与量;1/3030)と比較するとともに、有害事象やゲノムへの潜在的組み込みなど報告された安全性懸念事項を併記。Gibo ら[95]より更新。* μ L 換算のため値に 300 を乗算。

Researcher	Affiliation, Country	Pharma Company	# of Vials	First reported	Methods	DNA/dose (limit 10 ng)	DNA/RNA ratio (limit 1/3030)	Concerns	Source (Publication etc.)
McKernan K., <i>et al.</i>	Medicinal Genomics, US	Pfizer, Moderna	12	2023 Feb-23	Electrophoresis (Agilent)	2,250 ng – 3,390 ng *	1/8 – 1/2	Adverse Events, Gene Integration	Preprint [146] Reported to and presented at FDA Presented at the World Council for Health ※Found gene integration in OvCar3 cancer cells transfected by Kämmerer ※Found SV40 enhancer in tumors of vaccinated (※reported in Substack)
					Fluorometer (Qubit)	312 ng – 843 ng *	1/47 – 1/8		
					qPCR/RT-qPCR	12 ng	1/161 – 1/43		
		Pfizer, Moderna, Daiichi-Sankyo (Japan)	5	2023 Nov-23	Fluorometer (Qubit)	17.5 ng – 61.8 ng (after Triton-X/RNase A)			
Buckhaults P.J.	USC, US	Pfizer, Moderna	Some	2023 Jul-23	qPCR	0.6 ng – 18.7 ng		Adverse Events, Gene Integration	Presented in South Carolina Senate [148] ※Presented gene integration to normal human epithelial stem cells
		Pfizer 2020, Pfizer 2023, Moderna 2020, Moderna 2023	4	2024 Apr-24	qPCR	7.7 ng (SV40e, Pfizer) 4.5 – 5.5 ng (Neo/Kan, Pfizer) 1.5 – 9.0 ng (ORI, Pfizer) 2.5 – 18.7 ng (Spike, Pfizer) 0.002 – 0.004 ng (ORI, Moderna 2023)			
König B., Kirchner J.O.	Magdeburg Molecular Detections, Germany Indep., Germany	Pfizer, Moderna	7	2023 Sep-23	Fluorometer (Qubit)	3,600 ng – 5,340 ng	1/12 – 1/7	Adverse Events, Gene Integration	Reported to the German Ministry of Health Published in Methods Protocol [147]
Speicher D.J., McKernan K., <i>et al.</i>	University of Guelph, Canada Medicinal Genomics, US	Pfizer, Moderna	27	2023 Oct-23	Fluorometer (Qubit)	1,896 ng – 5,100 ng		Adverse Events, Gene Integration	Preprint [145] Presented at the World Council for Health
Speicher D.J.	University of Guelph, Canada	Pfizer, Moderna (Australia)	3	2024 Jun-2	Fluorometer (Qubit)	451 ng – 1,420 ng (after RNase A/DNase I)		Adverse Events, Gene Integration	Reported to Therapeutic Goods Administration (TGA, Australia) Under litigation
					qPCR	6.46 ng – 163.68 ng (Spike) 0.54 ng – 12.97 ng (ORI) 3.70 ng – 14.69 ng (SV40e, Pfizer)			
Raoult D.	Aix-Marseille Univ (Former Prof), France	Pfizer	Some	2024 Nov-24	Fluorometer (Qubit)	216 ng (Avg) 5,160 ng (Avg, after Triton-X-100)		Gene Integration	Preprint [143]
Kämmerer U., <i>et al.</i>	Univ. Hospital of Würzburg, Germany	Pfizer	4	2024 Dec-24	Fluorometer (Qubit)	2,712 – 3,683 ng (after Triton-X-100) 32.71 – 42.09 ng (after Triton-X-100/RNase A)		Adverse Events, Gene Integration	Published in Science, public health policy and the law [142]
Wang T.J., Kim A., Kim K.	Centreville High School	Pfizer	6	2024 Dec-24	Fluorometer (Qubit)	41.4 – 109.5 ng (extracted by Monarch Plasmid DNA Miniprep, which includes RNase A)		Gene Integration	Published in Journal of High School Science [144], Technically supported by the FDA researchers