



mRNA 医薬の評価の考え方

—パネルディスカッションの論点—

吉田 徳幸*¹, 山下 拓真*¹, 山本 武範*¹, 大岡 伸通*¹, 位高 啓史*^{2, *3}, 秋田 英万*⁴, 武下 文彦*⁵, 峰野 純一*⁶, 辻畑 茂朝*⁷, 山口 照英*⁸, 内田 恵理子*¹, 井上 貴雄*¹

Consideration for Evaluation of mRNA Therapeutics

Tokuyuki YOSHIDA *¹, Takuma YAMASHITA *¹, Takenori YAMAMOTO *¹, Nobumichi OHOKA *¹, Keiji ITAKA *^{2, *3}, Hidetaka AKITA *⁴, Fumihiko TAKESHITA *⁵, Junichi MINENO *⁶, Shigetomo TSUJIHATA *⁷, Teruhide YAMAGUCHI *⁸, Eriko UCHIDA *¹, Takao INOUE *¹

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発を契機として, mRNAを用いた医療モダリティ (mRNA 医薬) の研究開発が注目を集めている。2023年5月現在, mRNA 医薬は100以上の品目が臨床試験段階にあり (既承認品目を含む: Table 1), 感染症に対する mRNA ワクチンの開発のほか, がん, 遺伝性疾患, 再生医療等の分野においても, mRNA 医薬の研究開発が大きく進展する

と考えられる。

規制面においては, mRNA 医薬は, ①キャップ構造やポリ A などの固有の構造及び物性を有する, ②核酸医薬と比較して分子量が圧倒的に大きい, ③従来の遺伝子治療用製品や核酸医薬と製造法が異なる, ④一般に送達キャリアを必要とする, ⑤特有の作用機構及び生体応答性を有するなど, 品質・安全性評価の観点から特有の考慮事項が存在すると考えられる。これらの点を整理するため, 筆者らは2018年7月に国内で初めてとなる mRNA 医薬に特

- * 1 国立医薬品食品衛生研究所 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26 (〒210-9501)
National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan
- * 2 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 東京都千代田区神田駿河台2-3-10 (〒101-0062)
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan
- * 3 大阪大学 感染症総合教育研究拠点 大阪府吹田市山田丘2-8 (〒565-0871)
Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, 2-8 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan
- * 4 東北大学大学院薬学研究科 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-3 (〒980-8578)
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan
- * 5 第一三共株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 (〒103-8426)
Daiichi Sankyo Co., Ltd., 3-5-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
- * 6 タカラバイオ株式会社 滋賀県草津市野路東7丁目4-38 (〒525-0058)
TAKARA Bio Inc., 7-4-38 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-0058, Japan
- * 7 富士フイルム株式会社 東京都港区赤坂9-7-3 (〒107-0052)
FUJIFILM Corporation, 7-3, Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan
- * 8 日本薬科大学 埼玉県北足立郡伊奈町小室10281 (〒362-0806)
Nihon Pharmaceutical University, 10281 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

Table 1 mRNA医薬の臨床開発品目数（2023年5月時点）

mRNA 医薬の臨床開発品目数 = 106品目（既承認品目を含む）			
分類	感染症予防用 mRNA ワクチン	がん治療用 mRNA ワクチン	疾患治療用 mRNA 医薬
目的	予防	治療	治療
規制上の分類	医薬品	遺伝子治療用製品（再生医療等製品）	遺伝子治療用製品（再生医療等製品）
作用機序	免疫原性（液性免疫・細胞性免疫）	免疫原性（液性免疫・細胞性免疫）	発現タンパク質の機能による作用
臨床開発品目数	COVID-19: 48 COVID-19以外: 26	13	19

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページを基に作成

化したシンポジウム（第10回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム^{注1}）を企画・開催し、当時におけるmRNA医薬の技術、開発動向並びに品質・安全性評価の考え方を議論した^{1,2)}。その後、2019年度に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）医療研究開発革新基盤創成事業において、mRNA医薬の国際的な規制動向調査が実施され、COVID-19パンデミック直前におけるmRNA医薬の国際的な状況と認識が整理された³⁾。パンデミック以降におけるmRNA医薬開発の隆盛は周知のとおりであり、規制科学の観点についてもAMED医薬品等規制調和・評価研究事業において、mRNA医薬の規制の在り方を議論するレギュラトリーサイエンス研究班が設置されるなど、規制整備に向けた取り組みが行われている。海外では、mRNA医薬の品質評価に関連する文書が世界保健機構（WHO）や米国薬局方（USP）から発出されている^{4,5)}。

以上のようなmRNA医薬の急速な進展を受け、筆者らは2023年1月に「mRNA医薬の現状と今後の展望」と題するシンポジウムを開催した（第16回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムと第19回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム^{注2}の合同開催）。本シンポジウムでは、mRNA医薬の開発及び規制に精通した産官学の専門家により、最新の知見に基づいた講演が行われ、その後の

パネルディスカッションでは、フロアを巻き込んだ活発な意見交換が行われた。

本稿では、パネルディスカッションにおいて議論された内容について、論点を整理して紹介する。

2. シンポジウムの概要及びパネルディスカッションの論点

上述の「mRNA医薬の現状と今後の展望（2023年1月開催）」に参加登録した機関数は、製薬企業・創業ベンチャー等28、原料・製造関連企業26、分析関連企業（CRO含む）17、大学等アカデミア6、出版メディア関連企業6、官公庁・国立研究所5など、合計92機関にのぼった。

シンポジウムの第一部では、「mRNA創薬の現状と今後の課題（位高啓史：東京医科歯科大学/大阪大学）」、「環境応答性脂質様材料を基盤としたmRNAデリバリー技術（秋田英万：東北大学）」、「mRNAワクチン開発と課題（武下文彦：第一三共株式会社）」、「mRNA医薬の製造と課題（峰野純一：タカラバイオ株式会社）」、「CDMOの視点での脂質ナノ粒子の製剤技術と課題（辻畑茂朝：富士フィルム株式会社）」の5題の講演により、mRNA医薬の最新の技術、開発動向並びに製造の現状が紹介された。シンポジウムの第二部では、より規制に近い内

注1 核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム：核酸医薬の品質評価、安全性評価、薬物動態評価等に関連するテーマを題材に、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会が2014年より定期的に開催しているシンポジウム（<https://www.nihs.go.jp/mtgt/section2/file2.htm>）。

注2 医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム：医薬品・再生医療等製品等の分野の規制に関連するテーマを題材に、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会が2004年より開催しているシンポジウム（<https://www.nihs.go.jp/dec/rs/activities.html#iyaku>）。

容として、「mRNA医薬に関するPMDAの取り組み（山口照英：金沢工業大学/日本薬科大学）」、「mRNA医薬の分析手法に関する取り組み（山本武範：国立医薬品食品衛生研究所）」、「mRNA医薬の炎症原性評価に関する取り組み（吉田徳幸：国立医薬品食品衛生研究所）」の3演題が発表され、医薬品医療機器総合機構（PMDA）や国立医薬品食品衛生研究所における規制整備に関する取り組みが紹介された。これらの講演の内容の一部については、本特集の各稿において解説されている。

シンポジウムの最後に実施したパネルディスカッションの論点については、事前に参加登録者に「パネルディスカッションにおいて議論したい内容」を募り、14のトピックスとして整理・集約された。本稿ではこのうち、当日のパネルディスカッションにおいて中心的に議論された「mRNA医薬の不純物管理及び閾値の設定」、「サロゲートmRNAの活用」、「カルタヘナ法に関連する緊急時の課題」、「自己増殖型mRNAに特有の考慮事項」の4件を論点として取り上げ、以下にその議論の概要を紹介する。

2.1 mRNA医薬の不純物管理及び閾値の設定

2.1.1 議論の背景

mRNA原薬の製造工程とmRNA原薬に含まれる不純物をFig. 1に示す。一般にmRNA原薬は、プラスミドDNAを直鎖化した鑄型DNAに対し、T7 RNAポリメラーゼを作用させるインビトロ転写により製造される。

目的物質由来不純物としては、目的物質の塩基長と異なる不純物（短鎖長不純物及び長鎖長不純物）、5'末端のキャップ構造の欠落体、3'末端のポリA鎖長が異なる類縁体などが存在する。短鎖長不純物や長鎖長不純物では、目的物質では想定されていない二本鎖RNA（dsRNA）が分子内に部分的に生じる可能性があり、キャップ構造の欠落体では、5'末端において3リン酸が露出する。このようなdsRNAや5'末端3リン酸の構造は、核酸受容体〔Toll様受容体（TLR）3、Retinoic acid inducible gene-I（RIG-I）等〕に認識され、自然免疫系の活性化により炎症反応が誘起される可能性がある（炎症原性^{注3}）。

製造工程由来不純物としては、大腸菌から精製・

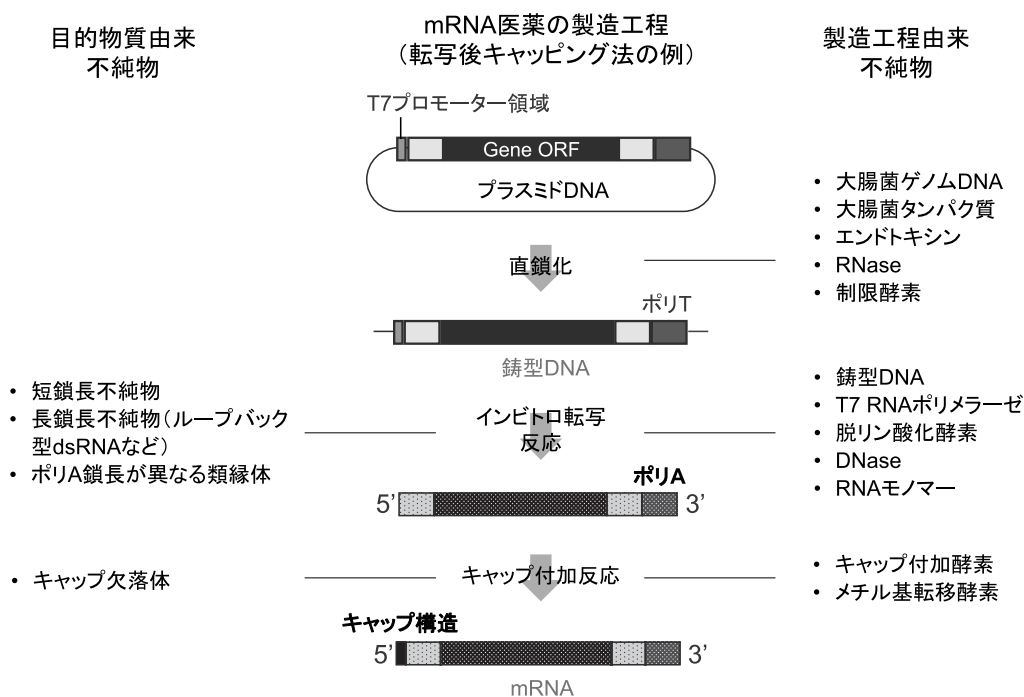


Fig. 1 mRNA医薬（原薬）の不純物

注3 炎症原性：mRNA医薬による自然免疫系の活性化は、mRNA医薬の使用目的や活性化の程度により、その位置づけ（望ましい作用 or 望ましくない作用）が異なるが、いずれにしても有効性や安全性に直結する重要な特性と考えられる。本稿では、上記の「望ましくない作用」を表現する用語として、便宜的に「炎症原性」という言葉を用いている。

調製される鋳型DNAに混入する大腸菌由来のゲノムDNAやタンパク質、鋳型DNA、RNAモノマーの残留物などが該当する。製造に用いる酵素としては、プラスミドDNAを直鎖化する際に使用される制限酵素、転写酵素（T7 RNAポリメラーゼ）などがあり、転写反応の後にキャップを付加する製造工程の場合には、これらに加えてキャップ付加酵素やメチル基転移酵素が製造工程に由来する不純物として混入する可能性がある。パネルディスカッションでは、これらの不純物の管理及び閾値設定の考え方について議論が行われた。

2.1.2 議論の要約・結論

- ・ 現時点でmRNA医薬の不純物管理や閾値設定に関する明確な基準はない。基本的には従来の医薬品と同様に、臨床試験において安全性及び有効性が確認された値を規格として設定することになる。
- ・ 不純物として混入するdsRNAは炎症原性を有する可能性があるが、現在用いられているドットプロットやELISAによるdsRNA検出系については、どのようなdsRNA構造を認識しているかに関する情報がなく、また、dsRNAが生体に対してどのような影響を及ぼすかについても科学的知見が十分でない。したがって、dsRNA含量の管理に関して、理論的に考え方を示すことが現時点では難しく、安全性及び有効性のデータとdsRNA含量（と考えられている値）との相関を確かめながら、開発品ごとにケースバイケースで対応することとなる。
- ・ 不純物を最終製品で管理するのか、製造工程で管理するのかについては、不純物の種類により規格を設定できる段階が異なると考えられる。具体的には、製造工程由来不純物の中には製造の初期工程で十分に除去され、それ以降の工程では混入しないもの（例えば、大腸菌由来のDNAやタンパク質）があり、そのようなケースでは最終製品で特定するよりも、初期の工程で分析するほうが望ましいと考えられる。一方、目的物質由来不純物であるdsRNAなどの場合、製剤化の過程で含有量が変化する可能性があるため、どの工程で規格を設定するか留意が必要である。
- ・ 現時点では製造の各工程において、どのような

不純物がどの程度混入してくるかに関する科学的データが不足しており、不純物管理及び閾値設定に関する一律の指針を示すことは難しい。今後、基礎的データを蓄積し、産官学で継続的に議論することが望まれる。

2.2 サロゲートmRNAの活用

2.2.1 議論の背景

サロゲートとは一般に、安全性評価や薬物動態評価（生体内分布評価）等に関連するデータを取得するために用いられる開発品の代替品を指す。mRNA医薬については、塩基配列が異なっても、製造法や分子構造（キャップ構造、ポリA鎖長、塩基長、用いられている修飾核酸、送達キャリアの組成等）で規定されるプラットフォームが同一であれば、その物理的・化学的性質は互いに非常に類似していると考えられる。このような特性から、開発の効率化や基礎的データの取得などを念頭に、塩基配列が異なる代替mRNA（＝サロゲートmRNA）を安全性評価や生体内分布評価に活用する戦略が有用と考えられる⁶⁾。しかし、サロゲートmRNAの使用が具体的にどのようなケースで許容されるかについては、現状では十分なコンセンサスが得られていない。

2.2.2 議論の要約・結論

- ・ サロゲートmRNAの種類としては、mRNAの塩基配列についても類似性が高いケースと製剤としては同等でも目的配列が異なるケースが考えられる。前者としては、ウイルス変異に対応したmRNAワクチン（オミクロン株ワクチン）を開発する際に、プロトタイプのみRNAワクチン（武漢株ワクチン）をサロゲートとして活用する例が考えられる。後者としては、ルシフェラーゼmRNAを組み込んだ相同製剤を、生体内分布評価のサロゲートとして活用する例などが考えられる。
- ・ 安全性評価の観点では、上記のどちらについても基礎的なデータとして有用である。しかし、後者については発現してくるタンパク質が開発品とは全く異なるため、承認申請用の安全性評価における体内動態のデータとして採用するのは難しい。前者については、発現するタンパク質についても類似性が高いことから、安全性評価のデータとして活用が可能なケースがあると

考える。

- ・ 生体内分布評価の観点でも、サロゲートの活用は基礎的情報を得る有用な方法と考える。ワクチンについては、生体内分布評価は必ずしも要求されないが、これまで知見や経験のない新規のワクチンについては、生体内分布評価が行われるケースがある。その場合、サロゲートで得られた生体内分布のデータは、承認申請におけるデータとして許容されるケースがあると考えられる。治療用のmRNA医薬（遺伝子治療用製品としてのmRNA医薬）については、局所投与ではないケースがあり、また、繰り返し投与されるケースがあるため、生体内分布評価が必須である。このため、サロゲートで得られた生体内分布データの活用については、ワクチンに比べると限定的となると考える。

2.3 カルタヘナ法に関連する緊急時の課題

2.3.1 議論の背景

国内におけるCOVID-19ワクチンの緊急開発においては、カルタヘナ議定書^{注4}に基づくカルタヘナ法^{注5}（遺伝子組換え実験）に関する手続きに時間を要する点が課題として浮き彫りになった。

mRNAワクチンの開発初期においては、種々の

mRNAを試験製造するために、ウイルス遺伝子を搭載した鋳型DNAを作製することがまず必要になるが、一般的に行われる大腸菌を用いたウイルス遺伝子搭載プラスミドDNAの作製については、遺伝子組換え実験に該当するため、事前にカルタヘナ法に基づく手続きが必要である。大腸菌を用いた組換えプラスミドDNAの作製は、「研究開発段階の第二種使用等」に該当し、研究開発二種省令⁷⁾に従う必要があるが（Table 2）、「核酸供与体（導入する核酸の由来する生物）の実験分類がクラス1~3であり、かつ、供与核酸が同定済で哺乳類への病原性や伝達性に関係しない」のであれば、拡散防止措置P1を執ることにより機関承認だけで開始できる。

しかし、COVID-19パンデミック発生直後の2020年2月の時点では、新型コロナウイルスの実験分類は「未定」とされ、新型コロナウイルス由来核酸をプラスミドDNAに搭載する遺伝子組換え実験は、「拡散防止措置について大臣確認が必要」との通知が文部科学省（文科省）から発出された⁸⁾。大臣確認のため文科省に提出される書類は、文科省に設置された専門委員会で審査され、大臣確認を得るまでに通常は3か月以上の期間を要する（委員会の開催が通常は2, 3か月に1度のため）。COVID-19パンデミック時は臨時対応として委員会が毎月開催さ

Table 2 mRNA医薬の開発に係るカルタヘナ法

<p>◆第二種使用等：拡散防止措置を執って行う使用</p> <p>ケース：mRNA医薬開発のための、鋳型プラスミドDNAの試験製造</p> <p>→ 研究開発二種省令</p> <p>宿主：大腸菌</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 核酸供与体の実験分類が「クラス1~3」 <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 省令・告示に定められた拡散防止措置を執る（機関承認） <ul style="list-style-type: none"> ✓ 供与核酸が同定済み、かつ、哺乳動物等に対する病原性又は伝達性に関係しないことが科学的知見に照らし推定されるものの使用等は、宿主の実験分類に従った拡散防止措置を執る（大腸菌：P1） ● 核酸供与体の実験分類が「未定 または クラス4（哺乳動物等に対する病原性、伝播性が高いもの）」 <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 大臣確認（文部科学省） <ul style="list-style-type: none"> ✓ 通常は2, 3か月に1度の専門委員会で確認を行う ✓ 「新型コロナウイルスを核酸供与体とする場合は、実験分類未定のため大臣確認が必要」との通知を発出（令和2年2月6日：専門委員会は毎月開催） ✓ 令和3年2月15日告示で大臣確認を廃止（新型コロナの実験分類：クラス3）
--

注4 生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書

注5 カルタヘナ法：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

れたが、それでも大臣確認に1, 2か月を要したとされる⁹⁾。COVID-19パンデミックから1年後の2021年2月に、新型コロナウイルスの実験分類が「クラス3」に改正される¹⁰⁾まで大臣確認が必要であったことが、国内開発の遅れの一因になったとの指摘がある。パネルディスカッションでは、「次なる有事の際にワクチンを迅速に開発するために、規制の見直しが必要ではないか」との問題提起がなされた。

2.3.2 議論の要約・結論

- ・ 日本と海外の違いとして、米国はカルタヘナ議定書を批准しておらず、批准している欧州においても日本ほど複雑な手続きを必要としない。国内では実際にワクチン開発の初動において遅れが生じたので、有事の際は規制を簡略化できる仕組みがあることが望ましい。
- ・ 国立感染症研究所（感染研）がワクチン開発の初動に関与し、感染研の判断で対応を決められる仕組みがあればよいのでは、との意見も出たが、現状では文科省の許可が下りるまでは感染研も動けない。
- ・ 遺伝子組換え実験を「研究開発段階の第二種使用等」ではなく、「産業利用上の第二種使用等」に位置づけた場合、大臣確認は文科省ではなく厚生労働省（厚労省）の所管となり、書類はPMDAで審査されることとなる。PMDAでは申請書類のモックアップ版を公開しているため、申請資料の作成が容易であり、より素早い申請が可能である。このようなモックアップ版が文科省の申請においても整備されれば、事前の記載整備などの時間を短縮できると考えられる。
- ・ 現行の法律を改正しなくても、法律の運用を見直すことで対応できる可能性がある。例えば、主要なワクチン製造企業を予め審査・登録しておき、当該企業が有事の際にワクチンを開発する際に、特例として迅速に試験製造や本製造を許可するような仕組み作りが考えられる。このような運用の見直しについては、文科省と厚労省の間で議論が必要であるが、緊急承認制度について議論した医薬品医療機器制度部会等で議論できれば解決につながる可能性がある。
- ・ 上述の緊急開発の際のカルタヘナ法の課題は、

mRNAワクチンに限らず、遺伝子組換え技術を要する全ての製品（タンパク質ワクチン、ウイルスベクターワクチン、治療薬、診断薬等）に共通するものであり、本パネルディスカッションにおける議論を含め、課題の存在が広く周知されることで解決につながると期待される。

なお、カルタヘナ法に関する上記の議論をきっかけとして、日経バイオテクONLINEにおいて「100日ミッションの実現に立ちはだかるカルタヘナ法」と題した記事が後日発信されている⁹⁾。

2.4 自己増殖型mRNAに特有の考慮事項

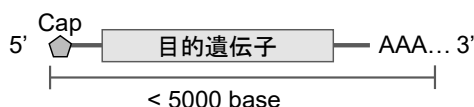
2.4.1 議論の背景

自己増殖型mRNAは、自身のコードするRNA依存性RNAポリメラーゼにより細胞内で複製されるRNAであり¹¹⁾ (Fig. 2), COVID-19ワクチンについて複数の開発品が臨床試験段階にある^{12, 13)}。自己増殖型mRNAは細胞内で増幅するため、通常のmRNA医薬と比べて、一回の投与で長期に発現が持続することが期待される。また、投与量を低減できることから、製造の期間や費用の削減が期待される。パネルディスカッションでは、自己増殖型mRNAに特有の考慮事項について議論が行われた。

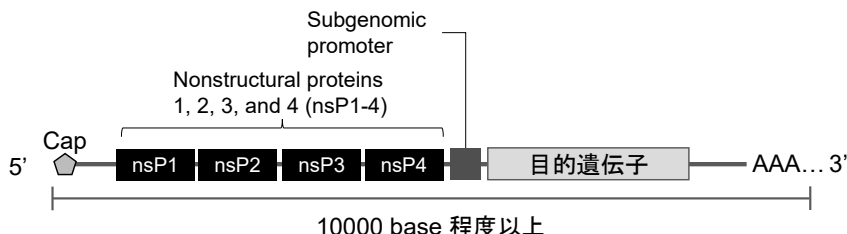
2.4.2 議論の要約・結論

- ・ 自己増殖型mRNAは目的タンパク質とRNA依存性RNAポリメラーゼの両方をコードする必要があるため、塩基長が10,000程度以上と非常に長い。これによりRNA鎖が途中で切断される確率が高くなり、全長を保持したRNAの割合が小さい傾向にある。製造の難易度は相対的に高くなり、分解しやすいことを念頭においた品質管理が必要となる。
- ・ 自己増殖型mRNAを投与すると、細胞内において天然型RNAのみで構成されるmRNAが増幅される。細胞内にはRIG-I等のRNAセンサーが存在するが、通常のmRNA医薬で行われる修飾核酸の導入によるセンサー活性化の回避ができないため、自己増殖型mRNAでは炎症反応が惹起される可能性がある。
- ・ 細胞内で大量のmRNAが産生された結果、タンパク質が過剰に発現し、これが有効性や安全性に影響を与える可能性も考えられる。

一般的なmRNA



自己増殖型mRNA ウイルス由来のRNA複製酵素(nsP1-4)によりヒト細胞内でRNAが増幅



一方で、これまで臨床段階で自己増殖型 mRNA が重篤な有害事象を引き起こした事例は報告されていないと認識している。したがって、現時点では通常の mRNA 医薬に求められる評価に加えて、特別な試験を求める状況にはないと考える。今後、自己増殖型 mRNA に関する研究が進み、特有の懸念事項が明確化した場合には、それに応じた評価を考える必要がある。

3. 終わりに

本稿では、mRNA 医薬の評価の考え方の例として、「mRNA 医薬の現状と今後の展望（2023年1月開催）」において実施したパネルディスカッションにおける議論の内容の一部を紹介した。この文書を契機に、今回取り上げていない論点についても議論が活発化し、産官学で技術と規制の双方について理解を深める機運が高まることを期待したい。このような産官学での議論の継続が、国内の mRNA 創薬力の底上げにつながるものと確信する。

文献

- 1) 位高啓史, 秋永士朗, 井上貴雄. mRNA 医薬開発の世界的動向. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2019, 50 (5), p.242-249.
- 2) 荒戸照世, 位高啓史, 秋永士朗, 佐藤秀昭, 山口照英, 真木一茂, 内田恵理子, 吉田徳幸, 井上貴雄. mRNA 医薬品の品質・安全性評価の考え方. 医薬品医療機器レ

- ギュラトリーサイエンス. 2019, 50 (6), p.300-306.
- 3) 日本医療研究開発機構. 伝令リボ核酸に関する規制動向調査報告書. 2020年2月20日. <https://www.amed.go.jp/content/000066814.pdf> (accessed 2023-06-09).
- 4) World Health Organization, Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations, Annex 3, TRS No 1039. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-3-mrna-vaccines-trs-no-1039> (accessed 2023-06-09).
- 5) US Pharmacopeia, Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality-2nd Edition. 2023. <https://go.usp.org/mRNAVaccineQuality> (accessed 2023-06-09).
- 6) 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. 令和2年9月2日.
- 7) 文部科学省・環境省. 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)(平成十六年 文部科学・環境省令第一号). 最終改正: 文部科学・環境省令第1号, 令和四年六月二十四日.
- 8) 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. 宿主又は核酸供与体が新型コロナウイルスである遺伝子組換え生物等の第二種使用等について. 令和2年2月6日.
- 9) 久保田文. 100日ミッションの実現に立ちほだかるカルタヘナ法. 日経バイオテック ONLINE, 2023年2月21日.
- 10) 文部科学省. 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の規定に基づき認定宿主ベクター系等を定める件 (文部科学省告示第七号, 平成十六年一月二十九

- 日). 最終改正：文部科学省告示第十三号，令和三年二月十五日.
- 11) Bloom, K.; van den Berg, F.; Arbuthnot, P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther.* 2021, **28** (3-4), p.117-129.
- 12) Wataru, A., *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Self-Amplifying RNA Vaccine Expressing Anchored RBD: A Randomised, Observer-Blind, Phase 1 Study. *Cell Reports Medicine.* 2023, **139**.
- 13) Aliahmad, P.; Miyake-Stoner, S.J.; Geall, A.J.; Wang, N.S. Next generation self-replicating RNA vectors for vaccines and immunotherapies. *Cancer Gene Ther.* 2022, p.1-9.