

事務連絡
令和8年2月6日

(別記) 御中

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

感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンの
非臨床安全性評価におけるプラットフォームアプローチ利用の考え方について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

本邦において、感染症予防を目的としたワクチンの非臨床安全性評価は、「「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)」(令和6年3月27日付け医薬品医療機器等法第0327号第1号)等を参考に、個別の製剤の特性に応じて行われているところです。

一方、昨今の動物試験削減に係る世界的な動向や、感染症予防を目的とした安全で有効なワクチンの迅速な開発を推進する観点から、科学的に妥当と考えられる範囲において、動物を用いた試験を最小限に留めることは重要な課題の一つと考えられます。

今般、感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性評価におけるプラットフォームアプローチ利用の考え方について整理いたしましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

日本ワクチン産業協会

日本血液製剤協会

感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンの
非臨床安全性評価におけるプラットフォームアプローチ利用の考え方について
Early Consideration

令和 8 年 2 月 6 日
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

1. 背景

2020 年 1 月 30 日、世界保健機関（World Health Organization、以下、「WHO」）より、新型コロナウイルス（以下、「SARS-CoV-2」）による感染症（以下、「COVID-19」）により、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern、以下、「PHEIC」）に該当する旨が発表された¹⁾。世界中で COVID-19 に対するワクチン開発が進められる中、2020 年 12 月に世界初の mRNA-LNP ワクチン^{注 1)} が米国の Emergency Use Authorization 等を得た後、現在までに、本邦を含む世界中で、mRNA-LNP プラットフォーム製造^{注 2)} を利用した様々な感染症に対するワクチンの開発が進められている。

SARS-CoV-2 については、WHO が COVID-19 による PHEIC の終結を宣言した後も感染性等が変化した変異株が出現し、断続的に流行を繰り返している状況から、依然として流行株に対して有効な SARS-CoV-2 ワクチンの社会的な要求がある。また、インフルエンザウイルスや RS ウイルス等による呼吸器感染症、ジカウイルスやマラリア等による輸入感染症等への備えとして、感染症予防ワクチンの開発を推進することは、公衆衛生上の観点からも重要な課題である。

感染症予防ワクチンの開発において、同一プラットフォームを利用した他の製剤の情報を非臨床安全性評価等に利用する考え方、すなわち、プラットフォームアプローチ (Platform approach、以下、「PFA」) の考え方は、当初、2020 年 3 月 18 日に薬事規制当局国際連携組織 (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities : ICMRA) の下で開催された「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」において示されたもの²⁾ であるが、その考え方は 2022 年に WHO より示された文書³⁾ にも反映されている。

本邦では「「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)」（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬品審査 0327 第 1 号）等を参考に感染症予防ワクチンの非臨床安全性評価が行われているが、現時点で mRNA-LNP ワクチンの実用化や承認審査の経験を反映したものにはなっていないため、WHO ガイドライン等^{3) 4) 5)} も参考に、個別の製剤の特性

注 1) 脂質ナノ粒子 (Lipid nanoparticle : LNP) にウイルス等の外来抗原タンパク質をコードする mRNA を内包する感染症予防ワクチン。

注 2) 同一の申請者による、同様の製造工程からなる新医薬品等の製造戦略に関する開発の方法論。本文書における定義は 2 項、用語の定義参照。

に応じ、ヒト初回投与（First in Human : FIH）試験を含む臨床試験の開始及び製造販売承認申請に必要な非臨床安全性評価が行われている。

本文書では、これらの背景や昨今の動物試験削減に係る世界的な動向等を鑑み、ヒトにおける安全性確保を前提としつつ、感染症予防ワクチンの効率的な開発の一助とすることを目的として、mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性評価における PFA 利用の考え方について機構の考えを示す。

なお、本文書に示す考え方は、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

2. 本文書における用語の定義・適用範囲

● 用語の定義

➤ プラットフォーム製造

同一の申請者が同じタイプの他の医薬品等を製造するために使用したことがある、同様の製造工程からなる新医薬品等の製造戦略に関する開発の方法論。本文書におけるプラットフォーム製造は、既承認ワクチンにおいて確立された *in vitro* 転写工程、精製工程、LNP 化工程等を利用して新規の mRNA-LNP ワクチンを製造することが想定される。

➤ プラットフォームアプローチ（PFA）

本文書における PFA は、少なくとも本邦で承認されたワクチン 1 品目以上に利用された実績のあるプラットフォーム製造を用いた新規の mRNA-LNP ワクチンの開発に際し、同じプラットフォーム製造を用いた既承認の mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性試験成績を本邦における臨床試験の開始等に利用することを指す。

➤ オンターゲット毒性

ワクチンの有効成分（mRNA）から発現する抗原タンパク質に対して生体が示す免疫応答（液性又は細胞性免疫）による生体への毒性を指す。

➤ オフターゲット毒性

オンターゲット毒性以外の毒性（例：LNP や不純物等による毒性、ワクチンの有効成分（mRNA）から発現する抗原タンパク質による意図しない生体への毒性等）を指す。

● 適用範囲

本文書の考え方は、以下の全ての条件を満たすワクチンに対して適用できる。なお、処方、規格及び不純物プロファイルが類似しているケースについても適用できる可能性はあり、ケースバイケースでの判断となる。

➤ 本邦で製造販売承認されている感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンの製造業者であって、当該既承認ワクチンの製造に用いられたプラットフォーム製造

を用いて新たな感染症予防のための mRNA-LNP ワクチンを開発する場合。

- ▶ 用いられたプラットフォーム製造において、目標製品品質プロファイル (QTPP) や重要品質特性 (CQA) が特定されており、製造の頑健性が保証されていること。
- ▶ 原則として、既承認ワクチンと処方 (LNP の組成、RNA 含量、修飾核酸の種類等) が同一であること (核酸の配列を除く。)
- ▶ 原則として、最終製品の規格が、mRNA 原薬の塩基配列の変更及びそれに伴い変化する品質特性に係る規格を除き、既承認ワクチンと同一であること。
- ▶ 原則として、不純物のプロファイルが既承認ワクチンと同様であり、その量は同等以下であること。また、mRNA 原薬の塩基配列の変更に伴って生じた不純物を除き、既承認ワクチンに存在しなかった新たな不純物の含有が想定されないこと。

3. 非臨床安全性評価における PFA 利用の考え方

新規の mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性評価に際し、PFA を利用する場合の基本的な考え方を以下に示す。既承認の mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性試験成績等をもとに、本邦において新規の mRNA-LNP ワクチンの治験を開始する場合には、当該新規ワクチンが、2 項「適用範囲」に示す条件を満たしていることを確認した上で、以下に示す基本的な考え方を参考に、非臨床安全性評価の適切性を初回治験届出時に説明する必要がある。

また、既承認の mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性試験成績等をもとに、本邦において新規の mRNA-LNP ワクチンの製造販売承認申請を行う場合には、当該新規ワクチンが、2 項「適用範囲」に示す条件を満たしていることを確認すると共に、臨床試験における安全性情報や製造販売承認申請時点での科学的知見等も踏まえて、当該新規ワクチンの非臨床安全性評価の充足性について説明する必要がある。

<基本的な考え方>

● LNP の非臨床安全性評価

新規/既承認の mRNA-LNP ワクチンで使用されている LNP が同一組成 (LNP を構成する脂質成分の種類や構成比が同じ) である場合、オフターゲット毒性評価の観点から、既承認の mRNA-LNP ワクチンを用いた毒性試験成績をもとに新規の mRNA-LNP ワクチンに使用される LNP の安全性を評価することは可能と考えられる。ただし、新規の mRNA-LNP ワクチンの臨床における用法・用量 (通常、有効成分の mRNA 投与量として示される) が既承認ワクチンの用法・用量を超える場合は、既承認ワクチンの毒性試験における投与量及び投与頻度が新規の mRNA-LNP ワクチンの臨床における用法・用量以上であることを確認する必要がある。

● 有効成分 (mRNA) の非臨床安全性評価

新規/既承認の mRNA-LNP ワクチンの有効成分 (mRNA) に使用される核酸の種類

が同一（例えば、両者とも、同じ修飾核酸及び／又は非修飾核酸のみを含む場合）であることを前提として、オフターゲット毒性評価の観点から、既承認の mRNA-LNP ワクチンを用いた毒性試験成績をもとに新規の mRNA-LNP ワクチンの有効成分（mRNA）（生体内で分解された mRNA 由来の核酸成分を含む）の安全性を評価することは可能と考えられる。なお、臨床における用法・用量に係る留意点については、前述の LNP の非臨床安全性評価と同様である。

- 有効成分（mRNA）がコードする抗原タンパク質の非臨床安全性評価

既承認の mRNA-LNP ワクチンと新規の mRNA-LNP ワクチンの有効成分（mRNA）がコードする抗原タンパク質は異なることが前提となるため、既承認の mRNA-LNP ワクチンを用いた毒性試験成績をもとに新規の mRNA-LNP ワクチンの有効成分（mRNA）がコードする抗原タンパク質の安全性を評価することはできない。①感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンは、有効成分（mRNA）が細胞に取り込まれて翻訳・発現する外来抗原タンパク質を生体が認識することで起こる免疫反応を利用しているため、オンターゲット毒性の観点から、既承認の mRNA-LNP ワクチンと新規の mRNA-LNP ワクチンに対する免疫応答の程度は異なる可能性があること、②外来抗原タンパク質に起因するオフターゲット毒性（例えば、外来抗原タンパク質が、ヒト組織・器官に対して反応を示す等の意図しない生体への毒性）を動物試験で検出することには限界があることを考慮し、少なくとも、以下の点等を踏まえて新規の mRNA-LNP ワクチンの接種によって発現する抗原タンパク質の安全性を評価する必要がある。

なお、予防対象とする感染症の疫学情報が十分に得られない場合等、新規の mRNA-LNP ワクチンを用いた非臨床安全性試験の実施について個別に検討が必要な場合がある。

- オンターゲット毒性評価の観点から、新規の mRNA-LNP ワクチンの免疫応答に伴う安全性上の懸念が、当該ワクチンを用いた非臨床薬理試験の成績から予測されないことを確認する。
- オフターゲット毒性評価の観点から、新規の mRNA-LNP ワクチンが予防対象とする感染症の疫学情報等（ヒトにおける当該感染症の感染後における免疫介在性反応に係る情報等）を収集・確認する。

- 製剤に含まれる不純物の非臨床安全性評価

新規の mRNA-LNP ワクチンが 2 項「適用範囲」に示す条件を満たしていることを前提として、オフターゲット毒性評価の観点から、既承認の mRNA-LNP ワクチンを用いた毒性試験成績をもとに新規の mRNA-LNP ワクチンに含まれる不純物の毒性を評価することは可能と考えられる。なお、臨床における用法・用量に係る留意点については、前述の LNP 及び有効成分（mRNA）の非臨床安全性評価と同様である。

なお、LNP、有効成分、不純物プロファイル等の品質特性に、既承認ワクチンとの差異が認められる場合又は規格を変更する場合等に当該 PFA の考え方を適用可能であるかは、ケースバイケースの判断となり、適用する場合には、少なくともその差異又は変更に伴うヒトでの安全性に懸念がないことを説明する必要がある。

4. 参考文献

- 1) [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- 2) <https://www.icmra.info/drupal/news/March2020/summary>
- 3) Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: seventy-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2022: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1039)
- 4) WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927)
- 5) Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 987)

以上