厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

新型コロナワクチンの安全性にかかる研究

研究代表者　齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第二室長

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等により一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。そこで本研究では、安全性に関する懸念について、情報の科学的妥当性を整理することを目的とした。
① ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究
懸念を表する意見を反映するように、スパイクタンパク質の安全性に関する文献は 800 報以上抽出されたが、ワクチンによる健康被害が示唆される文献数はそのうち 5%未満であった。また、因果関係を示すために必要不可欠な、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出している文献も少なく、関連性については不明瞭な文献が多かった。
②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究
スパイクタンパク質を検出した文献を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価対象とした文献のうち、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献では、メソッド記載が不十分であり、独立した検証が困難であった。
③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究
ワクチン mRNA を検出した文献を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理した。検証された定量分析法に相当したものは 11 報中 3 報にとどまり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ることが示された。
④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究
分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献等 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘して検討班を構成し、多角的な視点から評価対象論文の評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理した。ケースシリーズのように症例数が少ないものや、検出結果の選択性や特異性が十分でないものがほとんどであり、現時点で直接的に安全性上の問題があることを示す文献は存在しなかった。

研究分担者
橋本晨(孫雨晨)　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官
薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全学部　主任研究官

研究協力者
岡部信彦　川崎市健康安全研究所　参与
長谷川秀樹　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　インフルエンザ研究センター　センター長

町田征己　東京医科大学　公衆衛生学分野　准教授
諫田泰成　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　部長
井上貴雄　国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子細胞医薬部　部長

A. 研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造が加速し、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通したコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン等、約 1 年という非常に短期間でワクチンの一般利用が可能となった。新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。 ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパク質を発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。また、接種された mRNA はヌクレアーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり生体中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト生体内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集と調査を行い、安全性に関する懸念について、情報の科学的妥当性を整理することを目的とした。具体的には、①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究、②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究、③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究、④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究、を行った。

B. 研究方法

①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究

文献収集は、キーワードによる網羅的な文献抽出に加え、接種後に発現した有害事象との関連性を評価するために必要不可欠な情報である、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献について、博士研究者による文献収集も行った。検索対象データベースとしては、MEDLINE、EMBASE、JMED 及び医中誌を用いた。また、タンパク質及び mRNA の主要な分析法である、免疫組織染色法(IHC)、ウエスタンブロット法(WB)、フローサイトメトリー法(FCM)、リガンド結合法(LBA)、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)(以上タンパク質検出)、in situ ハ

イブリダイゼーション法(ISH)、逆転写リアルタイム PCR 法(RT-qPCR)、RNA-Seq 法及びドロップレットデジタル PCR 法(ddPCR)(以上 mRNA 検出)を用いて、ヒトにおいてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献を集計した。

②-1 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC)

IHC を用いてワクチン由来スパイクタンパク質を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。15 報の文献を調査対象とした。具体的には、メソッド記載の有無、分析結果への影響が大きい重要項目(各分析法ごとに設定)の記載の有無、選択性評価の有無、定量的評価の有無(検量線の有無)、及び定量的評価に対するバリデーションの有無、を評価し、それぞれの有無に応じてランク付けした。以下の②-2 における IHC 以外の信頼性評価、及び③における mRNA 検出の信頼性評価も含めた評価フローを図 1 に、各分析法の重要項目一覧を表 1 に示す。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明しているスパイクタンパク中の検出部位についても調査した。

②-2 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究（IHC 以外）

IHC を除く検出法を用いてワクチン由来スパイクタンパク質を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。6 報の文献を調査対象とし、IHC と同様にランク付けした。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明しているスパイクタンパク質中の検出部位についても調査した。

③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究

スパイクタンパク質の由来となるワクチン mRNA を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。11 報の文献を調査対象とし、スパイクタンパク質の検出と同様にランク付けした。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明している mRNA 中の検出部位についても調査した。

④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究

分担研究より抽出された、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献等 13 報を対象に、計 3 回の検討会を行い、文献の評価・検証を行った。具体的には、臨床感染症学（新型コロナウイルス含：岡部）、ウイルス学（新型コロナウイルス含：長谷川）、疫学（町田）、薬理学（諫田）、核酸医薬学（井上）の専門家を招聘し、以下の観点から文献の評価を行った。

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性
・著者らが懸念及び想定する、検出や残存結果と有害事象との関連性
・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

①においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献、及び②から④において評価した文献の対応表を表 2 に示した。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果/考察

①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究

本研究では、スパイクタンパク質の安全性に関する文献検索の結果、805 文献を抽出し評価したところ、今回抽出した論文のうちワクチンの健康被害を示唆する文献は少なく(評価対象 704 報のうち 34 報)、示唆される毒性が生体に与える影響について定量的な考察を行っている文献はさらに少なかった(評価対象 704 報のうち 19 報)。また、

定量的な毒性の評価を行っている文献やワクチンの健康被害を示唆する文献においても、ワクチン由来のスパイクタンパク質を検出し、因果関係を示唆する文献はほとんど存在しなかった。

次に、スパイクタンパク質の検出に絞った文献検索によって、計 413 報を追加で収集し、全部で 1218 報の文献を収集した。これらの文献について、研究班内でレビューし、我々が規定した分析法により、新型コロナワクチンを接種したヒト生体内において、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献を調査した結果、全部で 26 報が得られ、研究班の独自調査により、新たに 3 報の文献を収集した。

これら 29 報の文献におけるスパイクタンパク質の検出法の内訳は、IHC が最も多く 15 報、次いで LBA が 4 報、WB が 1 報、FCM が 1 報であり、LC-MS は 0 報であった。一方、スパイクタンパク質の由来となる mRNA の検出法の内訳は、ISH が最も多く 5 報、次いで RT-qPCR 法が 4 報、ddPCR 法が 2 報、RNA-seq 法が 1 報であった。

本研究で収集した文献では、安全性を評価する上で必要不可欠な、新型コロナワクチンを接種した、ヒト生体内においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献は非常に少なく、研究班の独自調査を追加しても合計 29 報にとどまっていた。従って、安全性に懸念を表しているほとんどの文献は、安全性が懸念される症例における、直接的なスパイクタンパク質の検出ではなく、推察や事象の引用によって安全性を懸念している可能性が考えられた。

②-1 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC)

本研究では、組織においてスパイクタンパク質を検出した文献として抽出した文献 15 報を対象に、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報の整理を行った。IHC は定量的な手法ではないため、ランク A 及び B は存在しなかったが、評価した文献 15 報の評価結果は、ランク C1 が 5 件、ランク C2 が 5 件、ランク D が 1 件、ランク E が 4 件であった。評価対象とした文献のうち、選択性評価を行っており、ランク C1 の基準を満たしたものは、15 報中 5 報のみであり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献、特に迅速な情報共有を優先した症例報告では、メソッド記載が不十分(ランク D および E)であり、独立した検証が困難であるとともに、不必要な社会的不安を助長する可能性も示唆された。

また、調査結果を解釈する上での注意点として、IHC で用いられている抗体では、検出されたスパイクタンパク質がワクチン由来であるか感染由来であるかを直接識別することは困難である点が挙げられる。そのため、多くの文献では、N カプシド検出結果や PCR 結果等の補助的情報を基に総合的な判断が行われている。一方で、SARS-CoV-2 感染既往や感染状況に関する情報が十分でない文献も存在することから、ワクチン由来として報告されている結果の中には、SARS-CoV-2 感染由来のシグナルが含まれている可能性にも留意が必要である。

②-2 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC 以外)

本研究では、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出した文献として、LBA、WB、及び FCM を用いて検出した文献 6 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報の整理を行った。IHC 以外の手法でスパイクタンパク質を検出した文献は非常に数が少ないが、ランク A が 2 件(分析法の孫引きを許容すると 3 件)、ランク C2 が 1 件(特定するためのキットのカタログ番号が欠けていることを考慮するとランク D)、ランク D が 3 件という内訳であった。ランク A あるいはそれ相当となった分析法については、定量的で信頼性の高いスパイクタンパク質の検出が可能

と考えられる。また、LBA を用いた A ランクを含む 4 文献は、全て定量的に血中のスパイクタンパク質濃度を分析しているが、その測定濃度は 100 から 300 pg/mL 以下に収束しており、ワクチン接種後のヒト血中において、最大数百 pg/mL の濃度で検出されうることを示唆している。一方で、全ての手法が抗体を用いて検出する手法であるため、総じて SARS-CoV-2 由来のスパイクタンパク質との鑑別ができないことが分析法上の課題として挙げられる。また、陰性対照においても検出できてしまう等、特異性についても課題が残存している。さらに、スパイクタンパク質と S1 サブユニットを同じ検体で分析している報告においては、それぞれの検出量に整合性が欠けており、分析結果の一貫性にも懸念がある。従って、血中におけるスパイクタンパク質の残存、特に有害事象と関連するような長期的な残存を評価するためには、SARS-CoV-2 由来と鑑別可能、かつ陰性対照で検出されないような特異性を向上させた分析法の開発が必要不可欠と考えられた。

③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究

本研究では、組織および体液においてコロナウイルス(SRAS-CoV-2)RNA ワクチンを検出した文献として抽出された 11 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価を行い、各分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価した文献の評価結果は、ランク A が 3 件、ランク B が 1 件、ランク C1 が 2 件、ランク C2 が 3 件、ランク D が 2 件、ランク E が 1 件であった。

RNA-seq を用いた解析については、利用実績は限られているものの、生体試料におけるワクチン由来 mRNA の残存およびその完全性を評価するうえで有用な手法である。核酸分解を受けやすい試料を解析に使用する場合は、断片化した RNA からも cDNA を合成可能なライブラリー合成キットの使用が推奨される。

一方、ISH については、組織試料におけるワクチン由来 RNA の解析にのみ使用されており、すべての文献において市販の検出プローブが利用されていた。これら市販プローブについては、標的分子のデータベース情報は提供されているものの、標的塩基配列の範囲が 1,000 塩基超にわたっており、具体的な結合部位およびプローブの塩基配列は製造元より公開されていない。したがって、SARS-CoV-2 由来 RNA とコロナウイルス(SRAS-CoV-2)RNA ワクチン由来 RNA とを正確に識別できるか否かを判断することは困難である。そのため、ISH を用いてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの組織残存を信頼性高く解析するためには、解析前に SARS-CoV-2 感染検査を実施することに加え、SARS-CoV-2 陽性検体（陽性対照）および COVID-19 流行前検体（陰性対照）を同時に用いた解析を実施することが重要であると考える。加えて、ISH 解析を実施した組織切片を対象とした核酸増幅法による検証試験の実施も必要であると考える。

次に、本研究で調査した PCR を用いた核酸増幅法では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン由来 mRNA に特異的なプライマーが使用されており、組織および体液試料の両方において信頼性の高い定量結果が得られていた。今後は、これらの文献において認められた組織・体液中のコロナウイルス(SARS-CoV-2) RNA ワクチンの残存量が、スパイクタンパク質の発現および mRNA ワクチンの安全性に与える影響についてのさらなる解析が必要であると考えられた。

④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究

本研究では、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献、及びその他重要な知見と考えられた文献計 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘し検討班を構成することで、評価対象論文の多角的な視点からの評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理した。検討した論

文の分析法自体は一定程度信頼性が担保できていることは確認できたものの、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパクが検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないもの、がほとんどであり、現時点で直接的な安全性上の問題を示す文献は存在しなかった。一方で、有害事象との関連性について可能性は否定しきれず、今後は明確な判断が下せるよう、検出感度や選択性や特異性の向上等、より高い信頼性を有する分析法によって、報告されてきた各症例が再評価されることが必要であると考えられた。

D．結論

本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の１つとなっているスパイクタンパク質に着目した。スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集と調査を行い、その懸念点について､情報の科学的妥当性を整理することを目的として、①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査、②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究、③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究、④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究、を行った。ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献は数多く報告されている一方で、安全性における因果関係を評価する上で必要不可欠な、新型コロナワクチンを接種した、ヒト生体内においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献は非常に少なかった。また、その少ないスパイクタンパク質及びその由来となるmRNAを検出した文献において、検出に用いている分析法の信頼性が検証されている文献は、さらに少なかった。さらに、分析法の信頼性が検証されている文献においても、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパクが検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないもの、がほとんどであった。従って、現時点で直接的な安全性上の問題を示す文献は存在しなかった。また、本研究を通した知見から、ワクチン由来スパイクタンパク質による安全性を評価するために、文献の妥当性を科学的に整理する際に留意すべき点を得た（表 3)。一方で、有害事象との関連性について可能性は否定しきれず、新型コロナワクチンの安全性を評価する上では、ワクチン由来の有害事象を発症したヒトにおける、より信頼性の高い分析法を用いたスパイクタンパク質及びその由来となるmRNA の検出、さらにはその濃度測定と薬理作用を示す濃度との比較や、有害事象とスパイクタンパク質の時空間的な関連性評価等、分子細胞生物学的な裏付けが必要不可欠であり、今後これらの研究が進められる必要があると考えられた。

E．研究発表

該当なし

F．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences Engineering, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

(SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).
(SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

表 1. 文献の分析法に関する信頼性評価に用いた分析的重要項目

分析対象	分析法	重要項目
スパイクタンパク質	免疫組織染色法(IHC)	結合試薬(抗体)
スパイクタンパク質	リガンド結合法(LBA)	標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブ
スパイクタンパク質	フローサイトメトリー法(FCM)	結合試薬(抗体)、ゲーティングストラテジー、アイソタイプコントロール
スパイクタンパク質	ウエスタンブロット法(WB)	結合試薬(抗体)
mRNA	in situ ハイブリダイゼーション法(ISH)	プローブ情報、ハイブリダイゼーション温度
mRNA	逆転写リアルタイム PCR 法(RT-qPCR)	標準物質(陽性コントロール)、Non-template control(陰性コントロール)、プライマー情報、プローブ情報
mRNA	RNA-Seq 法	ライブラリー合成キット、解析参照配列情報
mRNA	ドロップレットデジタル PCR 法(ddPCR)	標準物質(陽性コントロール)、Non-template control(陰性コントロール)、プライマー情報、プローブ情報

表 2. スパイクタンパク質及び由来となる mRNA を検出した文献に関する、各分担研究における評価文献対応表

文献番号①	文献情報	②-1	②-2	③	④*
1	**Bansal**, *J Immunol*, 2021, **207**(10):2405–2410		1		
2	**Bartmann**, *PLoS One*, 2026, **21**(3):e0344185	1		4	
3	**Baumeier**, *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(13):6940	2			1-2
4	**Castruita**, *APMIS*, 2023, **131**(3):128–132			11	
5	**Fertig**, *Biomedicines*, 2022, **10**(7):1538			10	
6	**Gambichler**, *Br J Dermatol*, 2022, **186**(4):728–731	3			
7	**Geeraerts**, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, **10**(4):e200127	4			
8	**Gimenez**, *J Allergy Clin Immunol*, 2025, **155**(5):1635–1646		2		
9	**Golan**, *JAMA Pediatr*, 2021, **175**(10):1069–1071			7	1-3
10	**Hamamoto**, *Int J Surg Pathol*, 2024, **32**(6):1123–1128	5			
11	**Hanna**, *EBioMedicine*, 2023, **96**:104800			9	
12	**Hanna**, *JAMA Pediatr*, 2022, **176**(12):1268–1270			8	
13	**Karaba**, *Transpl Infect Dis*, 2024, **26**(3):e14281		3		
14	**Kawano**, *Intern Med*, 2022, **61**(15):2319–2325	6			3-4
15	**Krauson**, *NPJ Vaccines*, 2023, **8**(1):141			2	

16	**Lin**, *Am J Obstet Gynecol*, 2024, **230**(6):e113–e116			6	3-5
17	**Magro**, *Clin Dermatol*, 2021, **39**(6):966–984	7			
18	**Martin-Navarro**, *J Hepatol*, 2023, **78**(1):e20–e22			3	2-4
19	**Mikami**, *Pathol Int*, 2024, **74**(12):697–703	8			
20	**Mörz**, *Vaccines (Basel)*, 2022, **10**(10):1651	9			3-3
21	**Ogata**, *Clin Infect Dis*, 2022, **74**(4):715–718		4		3-2
22	**Ota**, *J Clin Neurosci*, 2025, **136**:111223	10		1	2-5
23	**Patterson**, *Hum Vaccin Immunother*, 2025, **21**(1):2494934		5		2-2
24	**Sano**, *J Dermatol Sci*, 2025, **120**(2):71–73	11			
25	**Sano**, *J Dermatol*, 2024, **51**(9):e293–e295	12			
26	**Sano**, *J Dermatol*, 2023, **50**(9):1208–1212	13			
27	**Santos**, *Mod Pathol*, 2022, **35**(9):1175–1180	14		5	2-3
28	**Yamamoto**, *J Cutaneous Immunol Allergy*, 2023, **6**(1):18–23	15			3-1
29	**Yonker**, *Circulation*, 2023, **147**(11):867–876		6		1-1

*④検討研究における評価文献 2-1 は、本表に記載されていないが、ラットにおける Self-amplifying mRNA を投与した文献であり、ヒトにおけるスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA の検出という観点では抽出されていないが、Self-amplifying mRNA の体内動態という重要な知見のため、検討班でとりあげた。

表 3.　ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性を評価する上の留意事項

項目	留意事項
研究対象	スパイクタンパク質を検出しているか？
研究対象	比較対照に偏りがないか？
研究対象	十分な症例数を評価しているか？
分析法	分析法が明示されているか？
分析法	陰性対照を評価し、検出できないことを確認しているか？
分析法	ウイルス由来タンパクや mRNA を区別できるか？
分析法	スパイクタンパク質と由来となる mRNA の検出に時空間的な整合性があるか？
分析法	有害事象と検出濃度に薬理的、時空間的な整合性があるか？

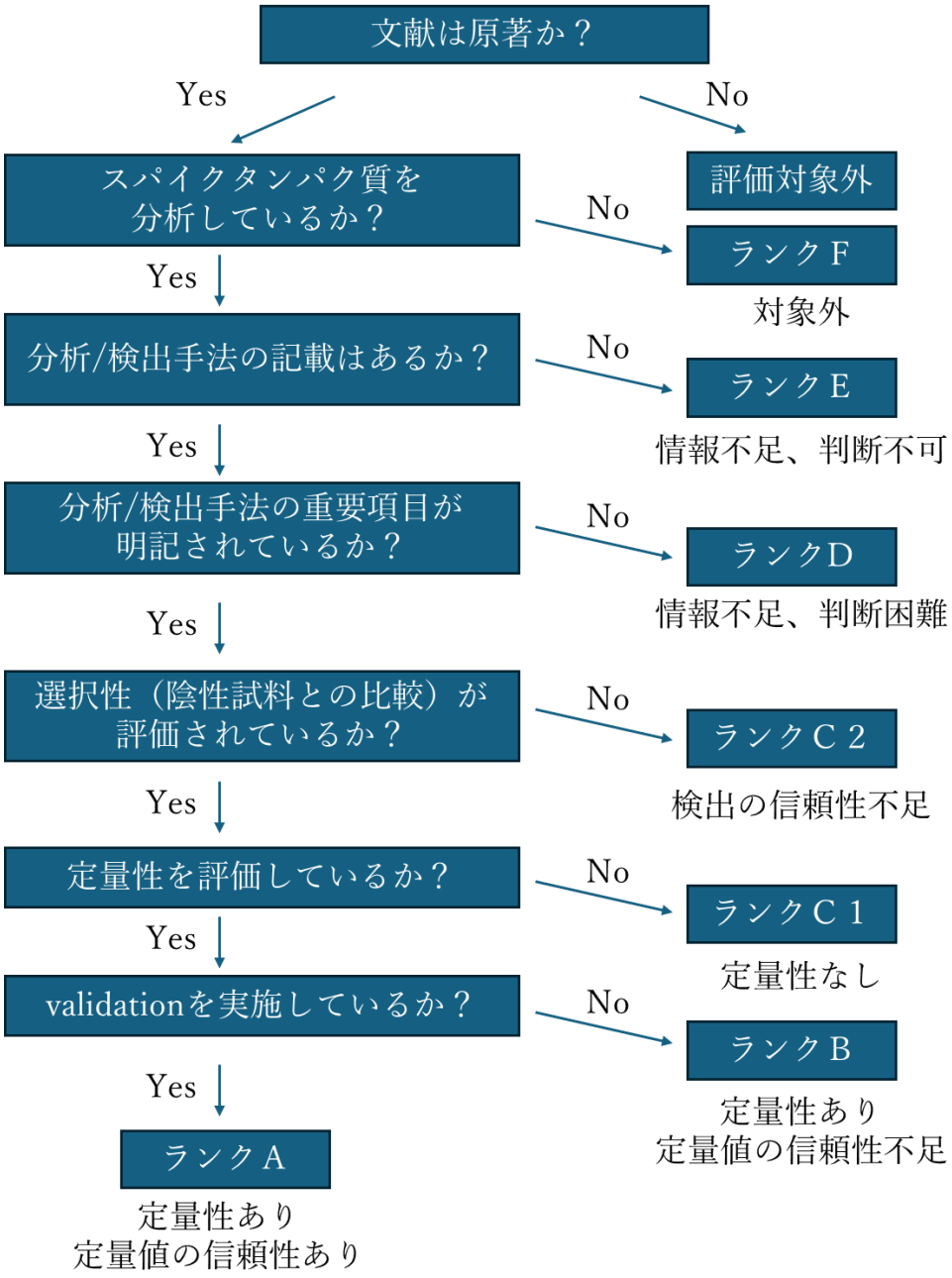


図 1. 文献における分析法評価のフローチャート