

## 解説

# 論文紹介と解説：Regulatory and Safety Assessment of COVID-19 mRNA-LNP Genetic Vaccines in Japan: Evidence for Revocation of Approval and Market Withdrawal. *Science, Public Health Policy, and the Law*. 2025 Aug 26; v8.2019-2025.

上田 潤<sup>1)</sup> 福島 雅典<sup>2)</sup>

- 1) 旭川医科大学 医学部医学科 先端医科学講座  
2) 一般財団法人LHS研究所

Explanatory Review and Commentary: Regulatory and Safety Assessment of COVID-19 mRNA-LNP Genetic Vaccines in Japan: Evidence for Revocation of Approval and Market Withdrawal. *Science, Public Health Policy, and the Law*. 2025 Aug 26; v8.2019-2025.

Jun Ueda<sup>1)</sup> Masanori Fukushima<sup>2)</sup>

- 1) Department of Advanced Medical Science, Asahikawa Medical University  
2) Translational Research & Health Data Science, Learning Health Society Institute

## 1. 執筆の背景と目的

本号に和訳を掲載（61頁）した表題の論文（原論文）は、修飾ウリジンをを用いたmRNA脂質ナノ粒子製剤（modRNA-LNP、以下本稿では一般呼称に準じmRNAワクチンとする）の薬事承認および安全性評価を、日本の法制度と非臨床試験の観点から、厚生労働省（および医薬品医療機器総合機構：PMDA）が公開した特例承認に係る審査報告書をもとに総合的に検証したものである。COVID-19パンデミック下で特例承認されたmRNAワクチン〔ファイザー社BNT162b2、モデルナ社mRNA-1273など〕は、従来型ワクチンと

異なり遺伝子導入を伴う製剤であるにもかかわらず、遺伝子治療等製品に準じた非臨床試験（薬物動態・遺伝毒性・発癌性など）が実施されていない。著者らは、これらの製剤が「感染症予防ワクチン」としてではなく、「遺伝子導入製剤」として再評価されるべきであるとの立場から、法的・科学的・倫理的観点の欠陥を体系的に指摘し、承認取り消しと市場回収の必要性を論じた。

## 2. 主要な論点

- a) 審査・承認段階の構造的欠陥
- PMDAは、従来型ワクチンを対象とした「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライ

ン」をそのまま適用し、遺伝子治療等製品としての評価を行わなかった。

- その結果、体内分布・持続性・生殖毒性・発癌性・遺伝毒性などの基本的安全性試験が十分に評価されていない。
- mRNAおよびLNPの体内分布・持続性に関する承認時の公開情報は限定的で、主要な薬物動態データの一部が未開示のままであった。

#### b) 副反応報告と情報統制

- 医師報告による接種後死亡例は2,000件超にのぼるが、剖検実施率は約10%に留まり、99%が「因果関係不明」と分類。
- 死亡例の発生時期は接種翌日(2日目)をピークとする特異的な時間分布(アラン分布)を示しており、少なくとも偶発的事象のみでは説明しきれず、生物学的機序に基づく関与の可能性が示唆される。
- 2022年以降、厚生労働省は累積統計の更新およびHER-SYSデータ公表を停止。
- こうした情報管理は、国民の知る権利および医師の説明義務、適切なインフォームド・コンセントの実践を障害し得るものであり、行政の透明性・倫理性について検討を要する重要な論点を提起している。

#### c) 有効性データの矛盾と提示上の偏り

- 厚生労働省自身の資料(第50回および第92回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード)では、接種回数が多い群ほど致死率・感染率が高い傾向が示されていた。
- しかし、厚生労働省は「重症化予防効果あり」とする一部データを強調して提示する一方で、他の指標については十分に公開されていない部分がある。
- 著者らは、この統計処理がSimpsonのパラドックス(年代構成の偏りにより集計結果が層別と逆転する統計現象)に起因する見かけ上の逆転を考慮していない提示に相当すると指摘した。

#### d) 免疫学的機序: IgG4クラススイッチと免疫寛容

- 反復接種によるIgG4抗体の上昇と免疫寛容化が報告され、感染防御能の低下や腫瘍免疫抑制の可能性が懸念される。
- スパイクタンパク質の長期残存(リンパ節・血中・脳組織など)も確認され、抗原持続と免疫再構成異常が相関する可能性を論じている。
- 国内統計では、肺癌・白血病・卵巣癌など一部悪性腫瘍の年齢調整死亡率が上昇傾向を示し、長期的な免疫影響の検証が急務である。

#### e) 自己増幅型mRNA(saRNA)ワクチンの新規リスク

- saRNA製剤は、レプリカーゼ等により標的組織での自己増幅を前提とするため、遺伝子導入製剤(遺伝子治療等製品相当)と同等の非臨床評価(遺伝毒性・発癌性・環境影響等)を要するとの解釈が成り立つが、実際の審査では十分に適用されていない。
- その結果、持続発現や遺伝子再構成等の理論的リスクに関する検証が制度上の空白に置かれている。

#### f) 個別事例: Kostaive (ARCT-154, Meiji Seikaファルマ)

- 本製品は、レプリカーゼ遺伝子と抗原遺伝子を同一ベクター上に搭載しており、持続発現/再構成リスクを理論上想定しうる構造を有する。
- それにもかかわらず、承認実務では「感染症予防ワクチン」として取り扱われ、遺伝子導入製剤相当の非臨床試験一式(遺伝毒性・発癌性・環境影響等)が系統的に課されていない点について、制度設計上の不整合として指摘している。

#### g) 残留DNAの可能性とN1-メチルシュードウリジン(m1Ψ)修飾mRNAに関する翻訳上の懸念

- 海外・国内の独立研究により、DNA残留量がEMA基準(10 ng/投与)を超過したとの

報告が複数存在。

- LNPの高い遺伝子導入効率を考慮すると、従来基準では実際の生物学的リスクを過小評価している可能性がある。
- また、N1-メチルシュードウリジン修飾 mRNAによるフレームシフト翻訳の可能性と異常タンパク質産生の可能性が示唆され、企業・規制当局の再検証責任を問う。

### 3. 結論と政策的提言

原論文は、法的・科学的・倫理的観点から、現行の mRNA ワクチン承認が医薬品、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（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号（イ）（ロ）および第74条に照らして不適切であるとし、「有効性の証拠を欠き、リスクが利益を上回る製品は承認取消・市場回収の対象となる」と論じている。

提言の骨子は次の通り。

- 独立した第三者機関による包括的再評価と長期追跡調査の実施
- 国会・会計検査院レベルでの調査委員会設置と行政責任の検証
- 遺伝子医薬品を包括する新たな国際規制枠組みの構築

倫理面では、医師法およびジュネーブ宣言・ヘルシンキ宣言の原則「患者の健康を最優先とする義務」に照らして、現行政策の是正を求めている。

### 4. 国際的動向との関連

米国では8万人超の医師、科学者、議員らによる市場撤退を求める声明の公表が報告され、モンタナ州等でヒトへの mRNA 接種を制限・禁止する法案の提出・審議も報じられている。直近では、米国のアリゾナ、テネシー、ミネソタ3州では、mRNA ワクチン接種を大量破壊、生物兵器に指定

する法案が提出されている<sup>1~3)</sup>。こうした動きは一国の論争を超え、遺伝子製剤の安全性と規制倫理の再定義を求める国際的潮流の一端を成している。著者らは、日本政府もこの潮流に歩調を合わせ、透明性・説明責任・科学的再審査を早急に実施すべきだと原論文において結論づけた。

### 5. 本誌への掲載意義

原論文の意義は、COVID-19 ワクチン問題を超えて、次世代遺伝子製剤全体の規制枠組みと倫理原則の再構築を促す政策科学的提言にある。また、原論文のアプローチは、単に大規模な副作用被害発生を指摘するにとどまらず、その副作用被害を発生させ、さらなる発生を黙認、放置する『規制構造の欠陥（不可視な設計図）』を解析対象としている点に特徴がある。著者らはこのアプローチを、分子生物学的知見と法規制の論理構造を同一のレイヤーで接続する『構造設計的（Structural Architect）』な視座として新たに提示する。

「臨床評価」誌において紹介する意義は、医療・法・倫理を横断する議論の出発点を提示し、国内の規制科学・医療倫理・公衆衛生政策の再検討を促す点にある。

原論文はオープンアクセスであり、本文・図表はすべて公的資料に基づく。

### 6. 追補1：国際規制動向の背景

注目すべきは、世界保健機関（WHO）が2020年12月の時点で、mRNA ワクチンに特化した新たな規制指針案「Evaluation of the Quality, Safety and Efficacy of RNA-based Prophylactic Vaccines for Infectious Diseases: Regulatory Considerations」を公表していた点である<sup>4)</sup>。

このドラフト文書は、mRNA 製剤が従来型ワクチンとは異なる特性を有することを明確に認め、製造、品質管理、非臨床試験、臨床評価の全段階において特別な規制的配慮が必要であると提言していた。しかし、COVID-19 パンデミック下での

緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) や日本における特例承認の迅速化が優先された結果、この文書は正式採択に至らず、mRNA ワクチンが各国で緊急承認された。そのため、世界で実施された mRNA ワクチン接種は、本来整備されるはずであった「新しい国際的規制基準」を欠いた状態で進行したことになる。

その後、2021年5月に最終版「Regulatory considerations for mRNA vaccines (WHO/BS/2021.2402)」を公表している<sup>5)</sup>。これは拘束力のある各国法規ではないものの、mRNA 製剤が従来型ワクチンと異なる特性を持ち、製造・品質・非臨床・臨床の各段階で特別な配慮が必要であることを国際機関として明示した公式文書である。

一方、DNA ワクチンに関しては、2019年12月のWHO非公式協議 (ジュネーブ) で評価指針の骨子が議論され、その内容はnpj Vaccines (2020) に報告された<sup>6)</sup>。さらにWHOはTRS 1028 Annex 2としてDNA ワクチンの品質・安全性・有効性評価ガイドラインを公表しており<sup>7)</sup>、パンデミック以前から核酸ワクチンには既存ワクチンと異なる規制の配慮が必要との国際的認識が確立していたことが分かる。

したがって、核酸ワクチン (修飾 mRNA/saRNA および DNA) を「従来型ワクチン」と同じ審査スキームに当てはめた日本の特例承認運用は、国際的な規制知見の射程に照らして制度的ギャップを内包していたと評価できる。

この制度的不整合をさらに鮮明に示しているのは、同じ mRNA-LNP 製剤でありながら、企業ごとに審査区分が統一されていなかったという事実である (行政文書開示請求 [開第3333号] により確認)。とりわけ、ファイザー社 BNT162b2 については、非臨床から臨床に至る全段階を通じて一貫して「感染症予防ワクチン」として取り扱われ、遺伝子治療等製品で必須とされる遺伝毒性、発癌性などの安全性試験は適用されなかった。

一方で、モデルナ社 mRNA-1273 の非臨床試験は、PMDA が「生物由来製品・バイオ医薬品」として審査したにもかかわらず、臨床以降はファイ

ザー社と同様に「感染症予防ワクチン」として分類された。

この不一致は、審査当局において mRNA-LNP 製剤の位置づけが一貫していなかった可能性を示唆しており、分類の恣意性や制度的不整合という構造的問題を浮き彫りにしている。

原論文の提言は、この「未完の国際規制基準」を基盤に、遺伝子製剤を包括する実効的な安全性評価体系 (非臨床→臨床→市販後の連続性確保) を再構築する必要性を政策科学、レギュラトリーサイエンスの観点から提示するものであり、2025年9月18日に原論文をもとに、厚生労働大臣宛に、「mRNA ワクチン (Messenger RNA 脂質ナノ粒子製剤) の承認取消および市場回収を求める要望書」を提出し、記者会見で周知した (<https://jsvrc.jp/250918pageup/>)。なお、原論文のもととなる『『感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン』改正に関する提言書』についても2025年1月16日に厚生労働大臣宛に提出し、記者会見を行って周知した (<https://jsvrc.jp/kisyakaiken250116/>)。

最後に、2025年12月、元米国疾病予防管理センター (CDC) 所長のロバート・レッドフィールド (Robert Redfield) 博士が、メディアのインタビューにおいて『mRNA ワクチンは市場から排除 (eliminated) されるべきである』と明言した (メディアによるインタビュー報道)<sup>8)</sup>。同博士は、mRNA 技術が人体を『スパイクタンパク質の産生工場』に変える点を指摘し、スパイクタンパク質自体が『免疫毒性 (immunotoxic)』を持つこと、そして安全性に関する『未知の要素 (unknowns)』が多すぎることを理由に挙げている。なお、同博士はこれに先立ち、米国議会および公的フォーラムにおいても、mRNA 技術の安全性に関する未解決の問題点を繰り返し指摘している。

かつて推進側であった規制当局のトップ経験者が、原論文の指摘する『遺伝子製剤としてのリスク』と『予防原則の欠如』を公に認めた事実は、当該安全性の懸念が一部の仮説にとどまらず、科学的検討に値する核心的課題として浮上している

ことを示している。

## 7. 追補2：日本の薬事行政における構造的課題と実質的裁量

原論文において、日本の医薬品医療機器等法（薬機法）に基づく承認取り消しに関して「裁量的性質（The discretionary nature of revocation）」と言及されている箇所（翻訳論文80頁4行目）について、翻訳論文の訳注として以下のように補足した。

「※日本の法体系上、薬機法74条の2に基づく承認取り消しは裁量の余地がない羈束行為であるが、実務上は審議会を通じた事実認定のプロセス等により実質的に裁量化されている。」

この補足の背景には、法文上の義務（羈束行為）を無効化し、規制当局（厚生労働省およびPMDA）による裁量的な運用を事実上可能としている、日本固有の以下3つの構造的メカニズム（システムの障壁）が存在する。

### 1) 「自己否定のジレンマ」による構造的利益相反

日本において、医薬品の承認審査（アクセル）と、市販後の安全対策・承認取り消し（ブレーキ）は、実質的に同一の指揮系統下に置かれている。一度承認した医薬品の承認を取り消すことは、過去の自らの科学的評価の誤りを公式に認めることを意味する。これが国家賠償請求や社会的責任に直結するため、行政組織には構造的に重大な有害事象を過小評価し、承認を維持しようとする強力な確証バイアスが働きやすい。

### 2) 委員の選任プロセスによる第三者機関の独立性の課題

薬機法上の重要事項は「薬事・食品衛生審議会」の意見を聴くことが定められており、一見すると外部の専門家による客観的評価が行われているように見える。しかし、これら委員の任命権は厚生

労働大臣にある。行政や製薬企業の意向に反する意見を持つ専門家は選任されにくい懸念があり、結果として、審議会は行政の決定を科学的・専門的なベールで追認するための機関として機能しやすい構造にある。

### 3) 「羈束行為（裁量なし）」のプロセス的な裁量化

薬機法74条の2は、保健衛生上の危害等の事由を満たせば承認を取り消さなければならない強行法規（羈束行為）である。しかし、そのトリガーとなる「当該事由を満たしているか（因果関係は存在するか等）」の科学的・医学的な事実認定を行うのは、前述の審議会である。条文上でいかに厚生労働省の裁量を縛っても、データの評価段階で審議会が「因果関係は不明である」「直ちに承認を取り消すレベルの危害とは言えない」と結論づければ、同条は発動しない。事実上、科学的評価の不透明さを通じて、行政側が実質的に広い裁量権を有しているのと同じ状態になっている。

原論文が指摘した「行政が事実上の裁量権を行使して承認取り消しを回避している」という現象の観察結果は、単なる法理的解釈の違いを超え、日本の規制システムが抱えるこれら重大な構造的課題を的確に浮き彫りにしていると言える。

〔本解説の独自提言〕以下は原論文の学術的検討を踏まえた制度設計上の論点として付記するものである。日本国憲法第90条（決算検査）の枠組みも踏まえ、国会・会計検査院レベルの検証体制を整備することが望ましい。

### 利益相反

原論文の内容に関連して、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) State of Arizona House of Representatives. House Bill 2974: Biologic weapons prohibition; crime. 57th Legislature, 2nd Regular Session. 2026.
- 2) State of Tennessee Senate. Senate Bill 1949: An Act to enact the mRNA Bioweapons Prohibition Act. 114th General Assembly. 2026.
- 3) Minnesota House of Representatives. House File 3219: A bill for an act relating to public safety; designating mRNA injections and products as weapons of mass destruction. 94th Legislature. 2025.
- 4) World Health Organization. Evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases: regulatory considerations. 2020. *HO/RNA/DRAFT/22 DECEMBER 2020*.
- 5) World Health Organization. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations. 2021. *POST-ECBS version*.
- 6) Sheets R, Kang HN, Meyer H, Knezevic I; Who informal consultation on development of guidelines for assuring the quality, safety, and efficacy of DNA vaccine. WHO informal consultation on the guidelines for evaluation of the quality, safety, and efficacy of DNA vaccines, Geneva, Switzerland, December 2019. *NPJ Vaccines* 2020; 5(1): 52. doi:10.1038/s41541-020-0197-2.
- 7) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2 Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 941. 2021, *WHO Technical Report Series, No. 1028*.
- 8) Stieber Z, Jekielek J. Former CDC Director Calls for Removal of mRNA COVID-19 Vaccines, ‘There’s too many unknowns,’ Dr. Robert Redfield said. *The Epoch Times* *The Epoch Times*. December 7th 2025.

【ロバート・レッドフィールド博士のインタビュー記事】

引用文献8の、元米国CDC所長による「mRNAワクチンの市場からの排除」に関する実際のインタビュー報道（英語）はこちらのQRコードから確認できます。

