COVID-19 mRNA-LNP 遺伝子ワクチンの日本における規制・安全性評価：承認取り消しと市場撤退の根拠

要旨

本稿は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する mRNA 脂質ナノ粒子製剤（以下、遺伝子ワクチンまたは mRNA ワクチン）（商品名 Comirnaty、開発コード名 BNT162b2；商品名 Spikevax、開発コード名 mRNA-1273；商品名 Kostaive 筋注用、開発コード名 ARCT-154）の安全性に関する重大な問題点を検証し、その承認取消及び市場回収の必要性を論じるものである。特例承認を得た遺伝子ワクチンは、COVID-19 パンデミック下における公衆衛生対策として広く接種が推奨され、日本国内では約 1 億 346 万人（人口の 79.5%）が接種を受けた。2025 年 6 月時点で国内外に多数の健康被害報告が存在するにもかかわらず、日本政府はこれらの有害事象に関する全国的な健康被害調査を実施していない。これらのワクチンは十分な非臨床試験や長期安全性評価を経ずに承認され、有害事象の十分な開示なく接種が継続された。本稿では遺伝子ワクチンの規制審査における科学的欠陥、市販後リスク管理の不備、重大な副作用および遺伝子ワクチンにおける潜在的な DNA 汚染に関する問題を詳細に論じる。日本政府が特例承認した遺伝子ワクチンは、有効性の十分な証拠を欠いており、公衆衛生への潜在的リスクは看過できない。過去の医薬品承認取り消し事例との比較からも、承認取り消しと遺伝子ワクチンの市場撤退は合理的であるばかりか、必要不可欠である。よって我々は、日本政府及び関連規制当局に対し、迅速な措置の実施と徹底的な再評価を強く求める。

Keywords:

COVID-19 vaccine, DNA contamination, excess mortality, Genetic Vaccine, market withdrawal, mRNA Vaccine, mRNA-LNP, negative efficacy, pharmaceutical recalls, Self-amplifying RNA Vaccine

序論

本稿は、2021 年 5 月に COVID-19 パンデミック下において医薬品、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（以下「薬機法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づき特例承認を受けた mRNA 脂質ナノ粒子製剤（以下「遺伝子ワクチン」及び「mRNA ワクチン」という。）を対象とする（表 1）。本稿では、これらの製剤に関連して日本で発生した重大な公衆衛生上の事象を説明し、承認取消の根拠（薬機法第 74 条の 2 及び第 75 条の 3）について論じる。なお、本稿で言及する法令は、特に断らない限り日本の法律を指す。

COVID-19 パンデミック[1]における公衆衛生上の緊急措置として特例承認を受けた遺伝子ワクチンは、日本国民への広範な接種が推進された[2-4]。しかしながら、国内外で接種後の有害事象が数多く報告されているにもかかわらず（図 1）、2025 年 6 月現在、日本政府（以下「政府」という）は遺伝子ワクチン接種による健康被害について全国的な調査を実施していない。複数の死亡事例が報告された後、政府は直ちに接種を停止するか、適切な措置を講じるべきであった（薬機法第 69 条の 3）（表 1）。これらは過去にジフテリア・百日咳・破傷風（DPT）ワクチン、麻疹・おたふくかぜ・風疹（MMR）ワクチン、マウス脳由来日本脳炎ワクチンで実施されたのと同じ手順である。医薬品投与後に多数の死亡が報告された場合、関連法令に基づき承認審査や回収措置を検討すべきであった。さらに、医薬品等行政評価・監視委員会からはすでに「新型コロナワクチンの安全性評価に関する意見」が示されていた[5]。この意見は投与に伴うリスクの慎重な評価を求めたにもかかわらず、政府は十分な真剣さで対応しなかった。むしろ投与を推進し続けた結果、報告された健康関連の有害事象は増加の一途をたどった[6]。

日本の規制当局は国家危機下における迅速なワクチン展開の必要性を強調してきた[7, 8]。しかし、このアプローチは監督機関が透明性の確保、安全性評価の更新、関連リスクの公衆への開示といった継続的責任を免除するものではない。日本の行政機関が「科学的根拠に基づく判断」や「国民の健康と安全を最優先とする原則」といった公衆衛生政策の基本原則を遵守せず、適切なリスク管理を実施しなかった結果、日本国民において前例のない規模（件数・医学的重症度双方）の薬物有害反応が発生した。本稿は、COVID-19 パンデミックにおける遺伝子ワクチンへの日本の規制対応における構造的欠陥を批判的に分析し、mRNA ワクチンの承認取り消しと市場撤退の科学的根拠を提示する。

審査結果報告書･添付文書の欠陥

遺伝子ワクチンによる大規模な副作用の一因として、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が従来型ワクチンの審査に用いられてきた「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」を、ヒト初投与となる遺伝子ワクチンに直接適用したことが挙げられる（表 2 および表 3）。このガイドラインは、一般医薬品に対する要件と比較して、試験範囲が狭く、基準も厳格でないことを規定している[9-23]。遺伝子ワクチンはその作用機序に基づき、本来は遺伝子治療製品として分類されるべきであった[24, 25]（表 4）。しかしながら、薬理学的・構造的に同等ではないにもかかわらず[26]、従来型ワクチンと同じ規制枠組みの下で審査が行われた。

したがって、非臨床安全性試験で通常評価されるいくつかの主要要素（生体内分布、薬物動態、臓器特異的毒性、胎盤移行、胎児毒性、免疫原性など）は評価されなかった。発がん性および遺伝毒性に関する研究も省

略された。臨床試験における追跡期間が極めて短い（わずか数週間から数カ月）ことを踏まえると、非臨床試験および臨床試験のいずれにおいても、長期的な安全性が十分に評価されないまま承認が下りた。さらに、臨床試験で観察された有害事象に関する十分な情報―特に広範な有害反応の可能性―が、日本の医療従事者や国民に適切に伝えられていなかった。オミクロン株 XBB.1.5 スパイクタンパク質に対応する単価 mRNA ワクチンは、抗体価の上昇と安全性が既に承認された遺伝子ワクチンと同等であるとの根拠に基づき、十分な臨床試験を実施せずに非臨床データのみに基づいて承認された[27]。

当初の厚生労働省によれば、mRNA-LNP 製剤については、接種部位に留まり、修飾 mRNA はすぐに分解されるとの説明であった。（厚生労働省のホームページに、当初は説明が掲載されていたが、その後に削除された）。

修飾 mRNA とは、メチルシュードウリジン(m1Ψ)で修飾された mRNA を指し、RNA の安定性を高め、免疫原性を低下させる。これは、スパイクタンパク質の生産効率を高めるために、遺伝子ワクチン(ファイザー社、モデルナ社)に使用された。

しかし、その後に発表された論文によれば、ラットやマウスを用いた研究から、脂質ナノ粒子が骨髄や卵巣などを初めとする多くの臓器（蓄積量が多い順に、肝臓、脾臓、副腎、卵巣、骨髄、小腸、リンパ節、大腸、肺、甲状腺等）に蓄積し[28, 29]、妊娠マウスにおいては胎盤と臍帯を介して胎児に到達していること[30]、さらには、接種後 2 週間以上に亘って血中に残留していることが明らかとなった[31]。PMDA は製薬企業から提出されたラットを用いた薬物動態の実験結果を 2021 年 2 月に把握していながら[28, 32]、医療機関や国民に正確な情報を周知しなかった。脂質ナノ粒子が全身の臓器に分布し、血液脳関門を通過したり卵巣や副腎などにも蓄積したりしやすいとの情報を開示しなかったことは、重大な責任の怠慢であり、規制上の見落としに該当する可能性がある。

さらに、脂質ナノ粒子自体が炎症性の高い物質であることも報告されており[33]、抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生も確認されている[34]。LNP が投与後少なくとも 2 週間は血流中にとどまることを示す研究は、日本赤十字社などが採用した 2 日間の献血延期期間が十分な科学的根拠を欠いていたことを明らかにしている[35]。遺伝子ワクチンが医薬品として承認されて以来、その薬物動態に関する情報は添付文書に明確に記載され、医療従事者に十分に伝達されるべきであった。このような状況は、販売承認保持者（MAH）が「警告義務」を履行しなかったものと評価される可能性がある。MAH と規制当局の双方が正確かつ必要な情報を適時に提供しなかった場合、こうした情報提供の欠如は、安全性関連情報の開示を義務付ける薬機法第 68 条の 10（表 1）への潜在的な違反を構成する可能性がある。こうした懸念や複数の安全性の問題が浮上したにもかかわらず、政府は 2024 年にファイザー社の遺伝子ワクチンに対して全面的な販売承認を与えた。

ファイザー社は、自社開発の mRNA ワクチン（コミナティ；開発コード BNT162b2）の臨床試験中に多数の有害事象を認識していたにもかかわらず、この重要な安全情報を、日本の厚生労働省を含む規制当局に開示しなかった。この事実は、米国の市民団体が提起した情報開示請求訴訟により明らかとなった。2021 年に裁判所はファイザー社が提出した資料を開示するよう FDA(米国食品医薬品局)に命じ、これまでにない広範囲の有害事象が当初から報告されていたことを明らかにした。これらの有害事象は、一般的な疾患から希少難治性疾患に

至るまで、極めて広範囲に及んでいる[36]。遺伝子ワクチン投与後、血小板減少症や心筋炎を含む多様な有害事象が世界中で報告されている[37-42]。

遺伝子ワクチンに関して当初懸念されていた有害事象については、「警告義務」の一環として、初期段階から医薬品添付文書にこれらの可能性を明確に記載し、医療従事者に対して適切な警告を提供すべきであった。しかし、実際の添付文書には、遺伝子ワクチン接種後に報告されている数多くの有害事象（心筋炎、血栓症、自己免疫反応など）に関する明示的な記載がほとんど含まれていなかった。その結果、医師が接種者にリスクを含む十分な説明を提供することが困難となり、インフォームド・コンセントの原則が効果的に機能しない状況が生じた。遺伝子ワクチン接種に関する情報に基づいた判断を行うために必要な情報が国民に適切に提供されなかったため、医療倫理の基盤である自己決定権の保障が損なわれた。

特に、薬食安発 0328007 号（平成 17 年 3 月 28 日）「承認後の安全性情報の取り扱い、緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」に留意すべきである[43]。第 2.2 項「副作用」では、「有害事象が自発的に報告された場合は、たとえ因果関係について不明または明確に述べられていなくても、規制当局への報告目的からすれば、副作用の定義を満たすことになる」と明記されている。これは、有害事象は報告時点で有害事象として扱われるべきであることを明確に示している。

厚生労働省ウェブサイト[6]に掲載された全ての有害事象報告―COVID-19 ワクチン接種後の有害反応、死亡事例（図 1）、重篤な健康被害を含む―ならびに学術会議で発表された有害事象は、因果関係が証明されているか否かにかかわらず「医薬品有害反応」とみなすべきである。したがって、こうした有害事象情報を医薬品添付文書に記載することは、規制上かつ倫理上の必須事項である。このデータを適切に反映しないことは、製造販売業者（MAH）及び規制当局が安全性の適切な情報伝達を確保すべき義務に対する重大な違反となる。

これらの情報が開示される以前から、厚生労働省や PMDA も同様のデータを入手していたことが厚生労働省に対する行政文書開示請求（開第 3333 号、行政文書開示決定通知書・厚生労働省発薬生 0403 第 37 号）によって明らかになった。遺伝子ワクチン接種開始以降、厚生労働省は全国の医療機関から多様な自発的事例報告を受けている。しかしながら、厚生労働省は、この情報を医療機関や国民にタイムリーかつ適切に周知する体制を十分に整備していなかった。さらに、これらの製剤を従来の「ワクチン」と同等に位置づけ、自発的に報告された有害事象を「副作用」や「有害薬物反応」として扱わず、十分な因果関係評価や安全性検証なしに接種を推進する姿勢には重大な問題があったと考えられる。公衆衛生と安全を守る責務を負う行政機関が、科学的に認められたリスクに対して透明性をもって対応しない場合、その制度的・倫理的説明責任は重大な懸念事項となる。この文脈において、厚生労働省は、有害事象データの透明性確保の怠り、「ワクチン」の名称で遺伝子ワクチンを推進したこと、自発的に報告された有害事象を「医薬品副作用」として適切に分類しなかったことについて、制度的説明責任を負う。国民の生命を守る責務を負う機関による職務怠慢―特に重大な安全性情報の開示不履行及び適切な検証実施の欠如―は、徹底した独立した審査プロセスと適切な公的説明責任のメカニズムの対象とすべきである。

規制審査過程において、これまでにない広範な種類の疾患が有害事象として報告されていた事実が開示されていたならば、ファイザー社の遺伝子ワクチンが特別承認を得られたかどうかは疑問である。遺伝子ワクチンの承認プロセスにおける透明性と公正性は、改めて厳格な検証の対象とされねばならない。再発防止のため

には、独立した第三者機関による包括的な調査を速やかに開始し、完全な説明責任を確保することが不可欠である。

製薬企業からの情報や医師による有害事象報告を受けながらも、政府は具体的な対策を取らず、むしろこれらの懸念を公然と無視した。代わりに、自己増幅型 mRNA（saRNA）-LNP 製剤（一般にレプリコンワクチンと呼ばれる）を含む新規作用機序の遺伝子ワクチンを感染症予防ワクチンとして審査・承認し、2024 年 10 月から高齢者などの高リスクグループに対する定期接種を開始する方針を発表した（詳細は第 5 節で論じる）。このような対応は、科学的根拠に基づく慎重な判断を要する公衆衛生政策として不適切であり、安全性の確保という観点からも重大な問題である。

上記で示した通り、遺伝子ワクチンに対する承認審査過程および市販後調査において、PMDA と厚生労働省は重要な安全性情報を開示しなかったように見受けられる。公衆衛生を守るという制度的責任を考慮すれば、こうした行為は国民の知る権利と自己決定権の侵害の可能性について深刻な懸念を招いた。その結果、深刻かつ広範な健康被害が発生した。日本国憲法第 13 条（個人の尊厳の保障）及び第 25 条（健康で文化的な最低限度の生活を営む権利）に定められた保護を考慮すると、政府の不作為は憲法で保障された人権の侵害に該当する可能性がある。法的観点からは、このような行為は規制監督上の失敗及び法定義務違反と合理的に評価され得る。

これらの法的・倫理的懸念に加え、PMDA の審査報告書にこの重大な構造的リスクへの言及が一切ないことは、現行の評価枠組みに重大な限界があることを示唆しており、科学的評価の堅牢性や確立された医薬品規制基準への適合性について懸念を生じさせる。したがって、薬機法第 14 条に規定される適切な安全性評価の実施義務違反が強く疑われる。安全確保に不可欠な科学的･倫理的基準が適切に満たされているか判断するため、文部科学省、厚生労働省、ならびに独立した第三者機関による厳格かつ包括的な再評価が緊急に必要である。

ワクチン政策立案における矛盾するリアルワールドデータの抑圧

SARS-CoV-2 遺伝子ワクチンが初めて特例承認を受けた際[1]、これらの製品は感染予防に有効であると広く宣伝された。日本では、約 1 億 346 万人（人口の 79.5%）が短期間で遺伝子ワクチンの 2 回目接種を完了した（図 2）[4]。日本は接種開始が他国より遅れたものの、最終的には世界で最も高い遺伝子ワクチン接種率を達成した国となった（図 2）[44]。

しかしながら、2023 年から「予防効果はないが、重症化予防効果はある」との主張がなされるようになった[45]。しかし、厚生労働省が作成し、自らが設置した諮問委員会に提出した文書は、この主張が根拠なく恣意的なものであることを明らかに示している。厚生労働省が作成し第 50 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に提出した文書の一つには、未接種者と遺伝子ワクチンを 1 回または 2 回接種した者における COVID-19 の症例致死率の比較データが示されている。全年齢層における致死率は、未接種群 0.12%、1 回接種群 0.41%、2 回接種群 0.58%であり、遺伝子ワクチン接種回数が増えるほど致死率が上昇する傾向を示している（表 5）[46]。特定の年齢層においては、こうした傾向がより顕著である。しかしながら、文書は 65 歳以上年齢層のデータのみを赤文字で強調し、同年齢層における遺伝子ワクチン接種後の致死率低下を示唆する数値を提示している。これは統計学的に「シンプソンのパラドックス（Simpson's Paradox)」[47]とし

て知られる現象を利用しており、誤解を招く印象を作り出す典型的な手法である。

その後、遺伝子ワクチン接種回数別に分類した全国的な症例致死率データは公表されていない。2022 年 7 月 27 日に開催された第 92 回アドバイザリーボードにおいて、文書 2-5 では症例致死率ではなく新規陽性症例数のデータが提示された（表 6）[48]。このデータによると、ほとんどの年齢層において、未接種者の新規陽性症例数（人口 10 万人あたり）は遺伝子ワクチン接種者よりも低かった。例えば 65～69 歳層では、未接種者は 66.5 件の新規陽性症例であったのに対し、2 回接種者は 265.5 件、3 回接種者は 169.5 件であった。これらの数値から、遺伝子ワクチン接種が感染予防に有効であったと結論づけるのは困難であり、むしろ接種を受けた個人の感染率が高いことが明らかである。おそらくこうしたリアルワールドの不都合なデータ結果（図 3）に直面したためか、その後、同様の接種歴層別化データは公表されていない。

厚生労働省は、遺伝子ワクチン接種歴別に層別化した感染率及び症例致死率に関する情報公開請求に対し、データを開示しなかった。係争中の訴訟(事件番号：令和 5 年（行ウ）第 44 号、及び第 297 号)において、同省は、諮問委員会の委員から集計方法に関する懸念が示されたため、当該集計を再実施しなかったと説明した。

この訴訟の結果、東京地方裁判所及び東京高等裁判所はともに「原告の請求を棄却する」との判決を下した。以下の特段の理由が示された：「該当する文書が存在しないため」および「第 90 回新型コロナアドバイザリーボードで『ワクチン接種の疫学的な効果を事後的に評価・検証するにあたって、感染者の重症化率や致死率等をワクチン接種歴別に単純に比較することは不適切である』との見解が示めされたため、以後重症化率・致死率の比較を行う文書を作成しないことになった」。

実際、遺伝子ワクチン導入から 6 カ月以内に、特定の年齢層における症例致死率の上昇を示すデータが既に明らかになり始めていた。したがって、「ワクチンは重症化を予防する」という主張は、当時の入手可能な証拠に基づけばもはや成り立たなかった。オーストラリア・ニューサウスウェールズ州の公衆衛生疫学データを引用し、Parry らは COVID-19 遺伝子ワクチン接種回数と重症度指標（入院数および ICU 入院数）の間に用量依存性の関係が存在する可能性を指摘している[28]。同州の公式報告書によれば、遺伝子ワクチン接種回数が 1 回から 2 回、3 回、4 回と増加するにつれ、COVID-19 関連入院率および ICU 入院率は漸増した。この観察結果は、遺伝子ワクチン接種者の一部において免疫異常やスパイクタンパク質関連の毒性が蓄積している可能性を示唆する点で注目に値する。

同様に、2022 年 7 月に公表された新規陽性症例データが、ワクチン接種者の方が未接種者よりも感染率が高い傾向にあることを示していたことを踏まえると、「ワクチンの利益はリスクを上回る」や「承認されたワクチンには、起こりうるリスクをはるかに上回る利益がある」[49, 50]といった主張は客観的根拠を欠き、国民に対して正当に説明できない。

したがって、厚生労働省が収集・認知したリアルワールドデータにワクチン有効性に不利な証拠が含まれていたにもかかわらず、同省は一貫してこの情報を公に開示せず、抑制し続けた。こうした行動は、政府の説明責任と国民の知る権利という原則に反するものであり、透明性の維持とエビデンスに基づく政策立案を堅持すべき同省の義務を損なう可能性がある。

ワクチンの有効性を損なう構造的バイアスと免疫機構

遺伝子ワクチンの有効性を評価する上で重大な懸念の一つは、主要試験における症例カウント期間の定義に起因する[51]。Doshi が指摘したように、初回接種後 7～14 日以内に発生した症例を除外すると、有効性を過大評価する系統的バイアスが生じる可能性がある[52]。Kitano らによる観察研究では、症例カウントは 2 回目接種後 14 日目から開始された[53]。これは同様のバイアス構造が当該データにも存在し得ることを示唆している。これらの早期症例は、免疫応答が未完成の状態で最も感染や影響を受けやすい時期に発生した可能性が高い[51]。こうした症例は有効性の分母から除外されることが多い一方、安全性評価には通常含まれる。この方法論的選択は、特にワクチン接種直後の反応原性が一過性の免疫抑制と相関する場合、有効性の過大評価を招く可能性がある。特に緊急使用許可の文脈において、主要な有効性指標を解釈する際には、このことを認識することが不可欠である。

重要なことに、mRNA ワクチンを投与してから最初の数日以内に報告された死亡例の数は、 通常水準と比較して著しく多かった(図 4)[54-57]。この時間的な集積パターンは、個別の Erlang 分布と一致するパターンに従っており、曝露直後に事象がランダムではなく集中することを示唆している[58]。注目すべきことに、2021 年と 2024 年のデータセットはいずれも一貫した時間的分布を示しており、ワクチン接種後 2 日目にピークを迎え、その後徐々に単調に減少している。2021 年 6 月までに報告されたワクチン接種後の死亡率は約 0.002%に達し[59]、2024 年までは比較的一定だった[54]。独立したデータセット間でこのパターンが再現可能であることから、適時なシグナル検出、強固な因果関係の推論、透明性のあるリスクについての情報共有の必要性が強調される。このような早期の有害事象パターンを安全性と有効性の評価に組み入れないと、特に緊急時の承認制度の下では、バイアスが生じる恐れがある。

初期の試験データおよび観察データの解釈におけるバイアスのもう 1 つの潜在的な原因は、SARS-CoV-2 感染の確認に用いられた診断基準に関連するものである。2021 年 1 月に発行された世界保健機関(WHO) 体外診断用医療機器（IVD）ユーザー向け情報通知[60]で強調されているように、RT-PCR に基づく診断は臨床像およびサイクル閾値(Ct)の値と併せて解釈すべきである。高い Ct 値(例、35 を超える)はウイルス感染性とあまり相関しないことが知られており、活動性感染よりも生存不可能なウイルス RNA 断片の残存を反映している可能性の方が高い[61,62]。しかしながら、大規模検査の初期段階では、多くの臨床研究および公衆衛生サーベイランスシステムにおいて、適切な臨床的背景が示されないまま、サイクル閾値(Ct)が報告されなかったり、高い Ct カットオフ値が適用されなかったりした。日本では、COVID-19 のパンデミック中に RT-PCR 検査に対して全国的に標準化された Ct 閾値が確立されなかったことを示すエビデンスが得られている。その代わりに、Ct のカットオフ値には検査室や検査プラットフォーム間で大きなばらつきがみられ、40 未満の高値を陽性とみなす施設もあったと報告されている[63,64]。この診断の不均一性は、SARS-CoV-2 の症例定義の信頼性と比較可能性を著しく損なうものであった。その結果、臨床的な意義を欠いた PCR 陽性の結果が含まれていたために、初期のベースライン症例、特に無症状の個人の症例が水増しされていた可能性が高い。このような診断的インフレーションは、ベースラインの感染および死亡リスクの推定値を歪め、それによってワクチン接種の有効性の認識に影響を及ぼし、特にワクチン接種前のリスクレベルが誇張されていた場合にはその可能性が高い。

したがって、今後の診断プロトコルの改訂では、パンデミック対応方針の一貫性、信頼性および科学的完全性を確保するために、この構造的な脆弱性に対処しなければならない。

これと並行して、死亡率帰属の慣行にも深刻な懸念がある。COVID-19 ワクチン接種後の死亡の因果的評価には、依然として施設レベルおよび手続きレベルで大きな課題が残されている。予防接種後の有害事象の因果関係の評価に関する WHO ガイドライン(AEFI)[65,66]によれば、確実な判定を行うには、時間的関係の系統的な評価、生物学的妥当性、他の原因の除外、および剖検所見などの裏付けとなる証拠の統合が必要である。PMDA は国際基準に沿って因果関係評価ガイドラインを作成してきたが、これらの基準の統一的な適用とその実施の透明性については、特にワクチン接種後の死亡例に関しては、依然として疑問が残る。

標準化された厳密に適用された評価の枠組みが存在しないことは、ワクチン安全性サーベイランスの科学的信頼性を損なう。実際には、日本では 2,000 例を超えるワクチン接種後の死亡例が医師によって報告されているが、剖検が行われたのは症例の約 10%にすぎない。さらに、これらの報告の 99%近くが「因果関係不明」に分類されている。このように死後調査が体系的に行われていないことから、法医学および臨床の専門家の間では強い懸念が生じており、全国的に調整された死因決定システムが緊急に必要であることが強調されている[67-69]。

COVID-19 パンデミックの初期段階において、日本は相当な行政上の混乱と感染対策の優先課題に直面し、解剖実施能力が著しく制限された[70]。こうした制約により、COVID-19 関連死とワクチン接種後死亡の両方について正確な死因判定が妨げられ、結果としてその後の因果関係評価の妥当性が損なわれた可能性が高い。

さらに、日本や多くの国々では、臨床的・病理学的裏付けが欠如している場合でも、PCR 検査陽性結果のみに基づいて死亡を「COVID-19 関連」と分類する慣行が一般的となった。COVID-19 による死亡と COVID-19 を伴う死亡を区別しないこのような手法は、死亡統計の大幅な過大評価を招くリスクがあり、疫学指標の信頼性を脅かすものである[71, 72]。

ワクチンのリスク・ベネフィットプロファイルを正確に評価するためには、死亡データを標準化された因果関係判定基準（剖検所見、併存疾患、症状発現から死亡までの時間的近接性を含む）に基づいて層別化すべきである[55]。このような診断的・帰属的厳密性を欠いた状態でワクチン有効性を評価する場合、その有効性推定値の妥当性に対する疑念は十分に考えられることであり、おそらく避けられないと言える。

こうした制約があるにもかかわらず、国家保健政策の策定を任された専門家諮問委員会のメンバーは、根底にある科学的不確実性を十分に公に開示しなかった[73]。政策決定への関与が極めて大きいことを踏まえると、こうした組織が説明責任基準を遵守できなかった場合、政府機関と同等かそれ以上の厳格な監視を受けるに値する。

一方、2022 年 10 月の欧州議会において、ファイザー社のワクチン開発責任者は宣誓証言で「臨床試験段階では感染予防効果は調査されなかった」と述べた[74]。その後、リアルワールドデータ分析により、遺伝子ワクチンを接種する回数が増えるほど、SARS-CoV-2 に感染する可能性が高まることが明らかになった[50, 75, 76]。これは、従来のワクチンと比較して体内に抗原が長期にわたり持続することによる遺伝子ワクチンの「原初抗原的罪」および抗スパイクタンパク質抗体の IgG4 クラススイッチが原因と考えられる[77-81]。

原初抗原性罪とは、免疫系が最初に遭遇した病原体（ウイルスまたは細菌）由来の抗原に対して強く反応し、その後類似の病原体に対する免疫応答が最適化されない現象を指す。

実際、mRNA ワクチン由来のスパイクタンパク質は、ワクチン接種後、特にリンパ組織、血流、および様々な臓器において、長期間にわたり人体内に持続することが報告されている[82-86]。mRNA ワクチンの反復投与は IgG4 応答の上昇と関連しており、これが免疫反応性を調節する可能性がある[87]。これは免疫寛容の可能性に関する懸念を提起するが、これが SARS-CoV-2 再感染にどの程度寄与するかは未解明である。

日本では、遺伝子ワクチンの導入後も COVID-19 症例が相当な水準で発生し続けている（図 3）。厚生労働省が公開した 2020 年から 2023 年までの疫学指標の時系列分析によれば、ワクチン接種の普及後も陽性者数、重症者数、死亡者数に持続的な減少傾向は認められなかった。特に 2021 年以降に繰り返された感染波の発生は、遺伝子ワクチンが集団レベルで発揮する感染抑制効果が限定的であった可能性を示唆しており、さらなる検証が必要である。

この観察結果は、前述の潜在的な免疫抑制メカニズムおよび製剤が抗原原罪を誘導する能力と一致する。具体的には、増加した IgG4 は抗炎症特性を有し、特定の状況下では感染防御に影響を与え、特定の病原体に対する免疫応答の低下を招く可能性がある[88]。正常な抗ウイルス免疫応答は主に IgG1 および IgG3 サブクラスによって媒介され、これらは強力な炎症促進作用および中和活性を有する[89]。しかし、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質への持続的曝露のような慢性または反復的な抗原刺激は、スパイクタンパク質特異的 IgG4 サブクラス抗体の相対的増加を誘導することが示されている。複数の研究が、遺伝子ワクチンを反復投与するにつれて抗スパイクタンパク質 IgG4 抗体の頻度が用量依存的に上昇することを報告している[77-79, 81]。この知見は、遺伝子ワクチンの投与回数が多いほど SARS-CoV-2 の反復感染と関連するという結果と一致する[50]。さらに、理論的には、製剤による過剰な抗原産生が Treg（制御性 T 細胞）の機能を強化し、免疫応答の低下をもたらす可能性も考えられる[90]。特に、遺伝子ワクチン投与後に観察される IgG4 の増加と免疫寛容の誘導が、感染に対する防御力の低下につながる可能性が示唆されており[87]、さらなる調査が必要である。

これらの懸念を裏付けるように、遺伝子ワクチン投与開始以降、日本において卵巣癌、白血病、唇・口腔・咽頭癌、膵臓癌などの特定癌種の死亡率が顕著に増加している[91]。この懸念に沿い、Abue らは最近、膵臓癌患者における mRNA ワクチンの反復接種と全生存期間の短縮との関連性を報告した。この観察結果には、腫瘍組織における IgG4 レベルの上昇と Foxp3 陽性免疫調節細胞の浸潤増加が伴っており、免疫調節作用の可能性を示唆している[92]。これらの知見は重要な疑問を提起するが、因果関係と根本的なメカニズムを解明するにはさらなる研究が必要である。さらに、近年の統計によれば、過去数十年にわたり着実に伸び続けてきた日本の平均寿命は、COVID-19 パンデミック発生年である 2020 年にピークを迎え、2021 年の遺伝子ワクチン導入以降、減少傾向を示している[93, 94]。この減少は、同時期に観察された全死亡率の上昇と一致している。年齢調整死亡率は 2020 年に最低値を記録した後、2021 年に増加に転じ、2022 年にはさらに加速した[93, 95]。こうした時間的パターンは、2020 年頃に公衆衛生の動態に変化が生じた可能性を示唆しており、潜在的な要因に関するさらなる調査が必要である。

現在、遺伝子ワクチンとの直接的な因果関係は不明であるが、反復投与される遺伝子ワクチンの特性は、接

種者における長期的な免疫抑制または免疫機能障害の可能性を強く示唆している。これらの知見は、透明性のある層別化されたデータに基づく遺伝子ワクチンの安全性、有効性、および長期的な公衆衛生への影響に関する独立した再評価の緊急性を浮き彫りにしている。

自己増幅型 mRNA ワクチンプラットフォームに関連するバイオセーフティリスク

次世代遺伝子ワクチン技術の中でも、saRNA プラットフォームは抗原発現効率の向上により注目を集めている（図 5）[96, 97]。しかしながら、安全性、規制分類、臨床評価の不十分さに関する懸念が指摘されている[98]。

臨床試験および審査報告書[99, 100]によれば、Arcturus Therapeutics 社が開発し、Meiji Seika ファルマ社が販売する saRNA ワクチン（商品名コスタイベ筋注、開発コード ARCT-154）の副作用プロファイルはファイザー社の mRNA ワクチンと類似しており、既存製剤に対して「非劣性」と評価された。

非劣性とは、新規医薬品が既存の標準治療と比較して「有効性または安全性において統計的に劣らない」という概念を指す。

言い換えれば、これはファイザー社およびモデルナ社（商品名スパイクバックス、開発コード mRNA-1273）の mRNA ワクチンで観察されたものと類似した有害事象が発生する可能性が合理的に予測できたことを意味する。したがって、従来の mRNA ワクチンと同様の有害事象が saRNA ワクチンでも発生することは十分に予測可能であった。実際、Meiji Seika ファルマ社が 2025 年 5 月に公表した文書によれば、この製剤の投与開始後わずか数カ月で複数の有害事象が報告され、うち 4 件は死亡例であった[101, 102]。これらの事実は、適切な事前リスク評価が実施されたか、またこれらの有害事象を予見した上で十分な警告と対策が講じられていたかについて、厳格な調査が必要であることを示している。

さらに、Arcturus Therapeutics 社と Meiji Seika ファルマ社は、レプリコンベース製剤の有効性を評価するため、4 回目ブースター接種として saRNA ワクチンと従来型 mRNA ワクチン（ファイザー社）を比較する非劣性試験を実施した[103]。しかし、試験対象集団は遺伝子ワクチンを複数回接種した経験のある個人のみで構成されていたため、既存の免疫調節や免疫力の減衰がワクチン有効性の評価を妨げた可能性が懸念される。この設計上の制限により、saRNA プラットフォームの単独性能を評価する試験としての適切性が損なわれている恐れがある。

この状況下で、2024 年 10 月に定期的な臨床使用のために導入されたワクチン製剤には、JN.1 変異体のスパイクタンパク質が含まれている。これは承認時点で包括的な非臨床および臨床的安全性評価が完了していなかった抗原である[99, 104]。これらの更新製剤は、薬機法第 14 条第 15 項に規定される「部分変更承認」経路により承認された（表 1）[99, 105]。しかし JN.1 スパイクタンパク質は、起源株とアミノ酸レベルで約 3.5%の差異があり、構造的・免疫学的特性に変化をもたらす[106]。遺伝子治療や核酸医薬に適用される規制枠組みで評価する場合、この程度の抗原性の相違は、安全性と有効性を再評価するための独立した非臨床試験および臨床試験の実施を必要とする可能性が高い。

「感染症予防ワクチン」としての規制分類に依存し、遺伝子治療や核酸医薬として分類しなかったことは、厳格な再評価なしに承認プロセスを簡略化させた可能性がある。この規制分類の不一致は、進化する抗原プロファイルを持つ次世代遺伝子ワクチンの既存承認経路の妥当性について重大な疑問を提起する。saRNA ワクチンは概念的・機序的に遺伝子治療製品の範疇に属すると主張できることを踏まえ[107]、その評価が遺伝毒性試験や発がん性試験を伴わず[9]、追跡期間が短縮されている[102]ことは、規制監視のギャップを示す可能性がある。製品メカニズム、安全性要件、公衆衛生保護の整合性を確保するため、規制分類基準の再評価が求められる。

一方、大学や企業などの研究機関で行われる遺伝子組換え実験では、感染リスクや予期せぬ組換えリスクを回避するため、生物学的安全性の観点から厳格なリスク管理が求められる。この取り組みの一環として、ウイルスベクター内の遺伝子を複数のプラスミドに分割するなどのリスク低減策が実施されている[108]。これに対し、日本で承認された saRNA ワクチンは、mRNA 複製酵素（レプリカーゼ）と抗原遺伝子を単一のベクターに組み込んでいる（図 5)。これは、ヒト用医薬品においてバイオセーフティ対策が不十分である可能性を示唆している。この共局在化は、持続的なレプリカーゼ活性[109]への懸念を引き起こす。これは抗原発現の長期化や免疫系の潜在的な調節異常を招く可能性がある。こうした影響は、特に脆弱な個人において、過炎症や自己免疫を含む有害な免疫反応のリスクを高める恐れがある。さらに、単一ベクター設計は構造的リスクをもたらし、意図しない組換えや水平遺伝子移動の可能性を高めるため、重大な生物学的安全性と感染管理上の懸念を生じさせる。

薬物動態学的および薬力学的な観点から、現行の遺伝子ワクチン製剤（mRNA および saRNA-LNP の両方）の未成熟な設計は、「3 つの O」と呼ばれる 3 つの根本的な懸念を引き起こす:標的外発現(Off-target expression)、抗原性タンパク質の過剰産生（Overproduction of antigenic proteins)、生体反応性および宿主反応の制御不能である（Out-of-control in bioreactivity and the host reaction）[24]。これらのリスクは特に mRNA-LNP プラットフォームで顕著であり、細胞内取り込みと翻訳が標的組織に限定されない、抗原産生が生理的レベルを大幅に超える可能性がある、全身拡散・意図しない作用・あらゆる部位での宿主反応が未解明のままである。非臨床試験においてこれらの側面を厳密に評価しなければ、全体的な安全性プロファイルは不十分に定義されたままとなる。

2025 年 5 月、ドナルド・トランプ大統領は「生物研究の安全性とセキュリティの向上」と題する大統領令に署名した。この大統領令は、感染性病原体や有毒物質を用いた高リスクの機能獲得（GOF）研究の一時停止、および海外で実施される同種の研究に対する連邦政府の資金援助の全面停止を義務付けることで、大きな注目を集めた[110]。この大統領令は、COVID-19 のパンデミックを契機とした生命科学研究のリスク管理の再構築を目的としており、バイオセーフティ対策が欠けている高リスクの GOF 研究や実験に対する国際的な規制強化の傾向が進んでいることを示している [111、112]。従来の mRNA ワクチンを含む saRNA ワクチンも同様にリスクが高いという特徴がある [113] ことを考えると、米国以外の国々でも、同等の規制の再評価が強く求められている。

安全性の問題(有害事象報告、被害認定、リスク評価の欠陥)

遺伝子ワクチンにおける抗原として用いられる SARS-CoV-2 スパイクタンパク質は、血管内皮細胞損傷、血栓症、炎症反応誘導、ミトコンドリア機能障害に寄与することが報告されており、複数の研究が様々な臓器系におけるスパイクタンパク質関連の毒性を実証している[28, 114, 115]。構造解析により、元の武漢株（起源株）スパイクタンパク質は gp120 およびプリオン様ドメインと相同なモチーフを含む[116]、血液脳関門を通過する可能性がある[117]、さらに *in vitro* でアミロイド形成性を示す[118]ことが示唆されている。このような生物学的に活性で潜在的に病原性のあるタンパク質をコードする mRNA プラットフォームを医薬品として継続的に使用することは、特にその長期的な影響に関して、重要な安全性の考慮事項を引き起こす。

並行して、SARS-CoV-2 が人工起源である可能性が示唆されている[119-121]。これは関連遺伝物質の取り扱いと拡散に関する厳格な監視の必要性をさらに強調するものである。

遺伝子ワクチン投与開始直後、心筋炎と心膜炎が有害薬物反応として特定され[40]、遺伝子ワクチンの添付文書に追加された[122]。2021 年 12 月、ワクチン接種推進担当大臣は「ワクチンでも心筋炎になる人がいるんですけども、確率的にも小さいし、軽症です。ほとんどの人は回復しています。」と発言した[123]。この発言は本質的に重篤な疾患を軽視するものであった。その後、日本の研究グループによる分析では、遺伝子ワクチン接種を受けた 30 歳未満の個人において心筋炎・心膜炎の発生率が著しく増加していることが報告された[124]。有害事象は日本でだけでなく、遺伝子ワクチンが接種されている各国でも相次いで報告されている[38-42]。厚生労働省が認定した健康被害の件数は、インフルエンザワクチンなどの従来型ワクチンと比較して圧倒的に多い（図 1）[56, 125]。認定件数は今も増加を続けており、日本における健康被害の最終的な規模は依然として不明である。

2021 年末まで、厚生労働省は、政府の救済制度に基づき公式に認定されたワクチン接種後の死亡に関する累積データを定期的に公表していた。2022 年以降、この累積データの更新は停止され、研究者は個々の審査委員会議事録や年次報告書から手作業でデータを再構築せざるを得なくなった（図 1）。この透明性のあるデータ提供の中断は、政治的・行政的に敏感と見なされる可能性のある情報を選択的に開示または非開示とする、より広範な制度的傾向を反映しているように見える。

さらに 2022 年 5 月、厚生労働省は接種記録のない接種者を未接種者と分類し、データ悪用の指摘[126]を受けて、HER-SYS（新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム）データの公開を中止した[127]。こうした慣行は独立した検証を妨げ、公衆衛生における科学的議論の基盤を弱体化させる。公衆衛生データの開示における透明性を確保することは、科学的誠実性を守り、国民の信頼を維持し、エビデンスに基づく政策決定を支援するために不可欠である。

さらに、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会・副反応検討部会の下にある副作用検討会のメンバーが製薬会社から資金提供を受けていたことが明らかになった[128]。これは明らかに利益相反（Conflict of Interest, COI）に該当するにもかかわらず、厚生労働省は利害関係のない第三者による中立的な委員会の再構築という是正措置を講じなかった。この不作為は、国家公務員倫理法、行政手続法、国家賠償法を含む複数の日本法令違反に該当する可能性がある。さらに、これらの行為は刑法上の職務違反に該当し、贈収賄や背任行為を伴う可能性があり、日本の法律に基づく刑事責任が生じる恐れがある。

本事例は国際的な規制・倫理規範の下でも深刻な懸念を提起しており、国際医学科学機関評議会（CIOMS）

が WHO と共同で策定した利益相反防止ガイドラインに違反する可能性がある[129]。公衆衛生政策においては、意思決定プロセスにおける透明性、説明責任、および利益相反の適切な管理が不可欠である[130, 131]。本事例で認められた機関運営の透明性欠如と不十分な情報開示は、国際的な観点から重大な問題である。

入手可能な証拠は、これらの医薬品に関して依然として重大な安全性の懸念が残っていることを示している。

リアルワールドデータとファーマコビジランスの不備

2021 年 2 月の遺伝子ワクチン接種開始直後、多数の死亡事例が医師による自主的な報告で確認された[6]。市販後調査の結果も多数の有害事象を記録している。しかしながら、政府によるこれらの事実の継続的な非開示は、公衆衛生の透明性を確保するという制度的義務に反する重大な不作為と見なされる可能性がある。これは医療の基本原則である警告義務（医療法）の違反を構成し、医師が患者に十分な説明を行う義務の履行を継続的に阻害した。これは医師の専門的判断に対する国家による実質的な干渉であり、医療行為の自律性の妨害として評価され得る。

遺伝子ワクチン接種を推進した国々では過剰死亡率が著しく増加している[95, 132-134]（図 6）。また日本では平均寿命の顕著な低下と癌発生率の懸念すべき上昇傾向が確認されている[91]。遺伝子ワクチンに関連する潜在リスクについて複数の警告がなされているにもかかわらず、日本政府は定期接種を継続している[104]。

日本は、国民皆保険制度や HER-SYS のような先進的なデジタル化インフラを有しながらも、ワクチン関連有害事象をほぼリアルタイムで検知・評価できる強固で適応的な薬物監視システムを運用できなかった。対照的に、イスラエルなどの国々は、国民健康保険データベースや病院ネットワークを迅速に活用し、リアルタイムの安全性監視と結果追跡を促進した[135, 136]。日本の不十分な対応は早期シグナル検出の機会を逃したことを示し、規制機関や公衆衛生機関内の構造的惰性を示唆している。既存の医療情報システムを統合していれば、より迅速な安全性評価が可能となり、透明性の向上とエビデンスに基づく政策決定の促進につながったはずである。

遺伝子ワクチンの安全性を評価する際には、報告された有害事象を、未接種集団における確立されたベースライン発生率と比較することで文脈化することが不可欠である。こうした参照基準がなければ、時間的関連性のみに基づいてワクチン起因リスクを誤って解釈する恐れがある。心筋炎、血栓症、突然死の症例は、観察された頻度が予想される基準値を超えているかどうかを判断するため、年齢と性別で層別化された背景発生率に対して評価されなければならない[137, 138]。日本では、公開されている薬物監視報告が層別化されたベースライン発生率を提供することは稀であり[139]、リスク定量化の能力を制限し、透明性のあるリスク・ベネフィット評価を妨げている。今後の評価では、背景発症率を含む厳密な疫学的枠組みを取り入れることで、遺伝子ワクチン製品の安全性プロファイルをより正確に特徴づけるべきである。

確立された長期安全性が確認されていない医薬品の継続的な投与は、重大な倫理的懸念を引き起こす。これはジュネーブ宣言およびヘルシンキ宣言で確立された医療倫理の原則と矛盾する可能性がある：「私の患者の健康と安寧を私の第一の関心事とする」（ジュネーブ宣言）； 「人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない」（ヘルシンキ宣言第 6 項）；「医師

は、医療及び保健指導を掌ることによつて公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するものとする」（医師法第一条）[140, 141]。

蓄積される安全性シグナルと、透明性のある長期市販後データの継続的な不足を踏まえ、緊急の規制再評価が求められる。遺伝子ワクチンに関する現行の承認を直ちに停止し、市場からの回収を検討すべきである。こうした規制措置には、投与に伴う潜在的な健康被害の範囲、規模、時間的動態を包括的に評価するための厳格かつ独立した疫学調査を併せて実施しなければならない。

mRNA-LNP ワクチンにおける潜在的な残留 DNA の公衆衛生上のリスク: 規制当局による監督と企業の透明性確保の必要性

ドイツや米国を含む複数の国々から、ファイザー社/ビオンテック社およびモデルナ社の mRNA ワクチンのバイアルに、欧州医薬品庁（EMA）の規制上限値（表 7）を超える DNA 断片（mRNA 製造に使用されるプラスミド DNA）が含まれていたという新たな証拠が報告されている[56, 142-149]。特に、残留 DNA に関する現行の規制閾値は、リポソームや LNP などの先進的送達システム導入以前に設定されたものであり、その後段階的に緩和されてきた[150]。しかし、これらの旧来の基準は、著しく強化されたトランスフェクション効率を示す LNP ベース製剤にはもはや適切ではない[151]。結果として、既存の規制枠組みではこれらの新規送達システムがもたらす残留 DNA リスクを正確に評価できない。したがって、LNP ワクチンが旧式基準値を「わずかに超える」か「基準内にとどまる」かという議論は科学的意義に乏しく、実際の生物学的危険性というより差し迫った問題を覆い隠すリスクがある。

研究者間では DNA 汚染レベルについて多くの議論があり、Qubit 蛍光測定法や定量 PCR 法を用いた正確な DNA 測定は困難であるとの批判もある[152]。しかしながら、MAH（製造販売業者）は製造物責任法に基づき、こうした懸念を解消するための科学的証拠を提供する責任を負う。加えて、PMDA は、医薬品企業に対し自社製品にこうした問題が存在しないことを実証する十分な検証データの提出を義務付ける監督責任を有する。DNA 汚染が規制基準値を超過した場合、遺伝子ワクチンは医薬品基準を満たさない。この要因だけでも、遺伝子ワクチンの投与即時中止と製品回収を必要とする。さらに、PMDA が規制審査過程において製薬企業に対し潜在的な DNA 汚染に関するデータの提出を要求しなかった場合、その不作為は新薬承認制度における重大な欠陥を意味し、規制当局が薬物監視（ファーマコビジランス）の義務を履行できなかったことを示す。

ファイザー社とモデルナ社はメチルシュードウリジンで修飾した分解抵抗性 mRNA を用いて mRNA を安定化させたが[153]、メチルシュードウリジンは翻訳フレームシフトを引き起こすことが指摘されている[154, 155]。これは、メチルシュードウリジン修飾 mRNA から意図した標的以外のタンパク質が生成される可能性を示唆しており、極めて重大な懸念事項である[156]。医薬品審査プロセスにおいてこの可能性が調査された証拠は存在しないため、製薬会社は本問題と前述の DNA 汚染懸念の両方に対処するデータを提供する義務を負っている。

承認取消や市場回収の要件と過去の事例

医薬品の承認取消及び回収の過去の事例には、有効性や安全性における重大な欠陥、ならびに規制基準を超える発がん性物質の検出が含まれている。承認後、医薬品は市販後調査（PMS）や再審査を通じて有効性・安全性の継続的評価を受ける。この評価過程で重大な問題が確認された場合、厚生労働省により承認が取り消されることがある[157, 158]。品質問題が判明した際には、市場からの回収（リコール）が実施される場合もある。

遺伝子ワクチンは投与後、すでに世界的に広範な被害をもたらしている[56, 125]。さらに、感染や重篤な疾患の予防効果を示す科学的証拠が存在しないことを踏まえ、これらの製剤は「その申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき」（薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イ）または「その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値がないと認められるとき」（薬機法第 14 条第 2 項第 3 号ロ）とすべきである。したがって、これらの製剤は、薬機法第 14 条第 2 項第 3 号の(イ)から(ハ)までに規定される条件のいずれか一つ以上に該当するに至ったことを理由として、同法第 74 条の 2 第 1 項に基づき承認を取り消すべきである（表 1）。

日本では、医薬品の承認プロセスは科学的基準に基づくべきであるが、承認取り消しの判断は実際には行政裁量に委ねられる場合がある。例えば、700 件以上の死亡例が報告されたゲフィチニブ（イレッサ）は承認が維持された［159］一方、多糖類 K（クレスチン）は、死亡リスクではなく、有効性に関する科学的証拠が不十分であることを理由に市場から撤退した［160]。したがって、承認取り消しの基準には一貫性が欠けており、行政判断が科学的証拠に優先することがあるのは否定できない事実である。ゲフィチニブ（イレッサ）事件に先立つソリブジンの事例は、日本の医薬品規制史における重要な先例を提供する[161]。ソリブジンは当初承認されたものの、重篤な副作用報告を受けて迅速に市場から撤退した[162]。この事件は、より強固でフェイルセーフな規制手法を確立するための基礎的教訓となるべきであった。しかし時間の経過とともに、人事異動や組織としての記憶の欠如により、得られた教訓はシステムに定着せず、規制ガバナンス強化の機会は結局失われた。これは日本の行政文化に根ざす持続的課題を反映している：過去の失敗から得た教訓を規制機関内で一貫して継承させることは依然として困難なのである。

また、承認取消された医薬品に関する情報は、厚生労働省及び PMDA のウェブサイトに部分的に公開されている。しかし、この情報は複数のウェブサイトに分散しており、FDA や EMA のような統一データベースとは異なり、国民が容易にアクセスできる状態ではない。この状況を改善するためには、日本の医薬品審査・承認プロセスの透明性を高め、審査基準を明確化し、科学的根拠に基づく制度を確立することが必要である。FDA や EMA が採用する審査データ開示方針を参照し、より透明性の高い仕組みを構築することが望ましい。

特定の医薬品承認を取り消す科学的・法的根拠が十分にあるにもかかわらず、厚生労働省と業界間の組織的利益相反、職員の頻繁な異動、行政裁量に対する司法の尊重といった構造的障壁が規制措置を阻害してきた。薬機法 74 条に基づく承認取り消しの裁量的性質も、規制不作為を助長している。これらの課題に対処するため、透明性のある証拠に基づくガバナンスを確保し、規制決定における科学的誠実性を回復するため、独立した調査委員会の設置、議会の監視強化、国際協力を提案する。

結論

医薬品承認取り消し及び市場からの製品回収に関する規制上の先例[56, 125]を踏まえると、ファイザー社

及びモデルナ社が開発した SARS-CoV-2 遺伝子ワクチン、ならびに非劣性基準で承認された Meiji Seika ファルマ社の saRNA ワクチンが、こうした規制措置を正当化する条件を満たしていると主張する強力な根拠が存在する。したがって、厚生労働省及びその他の関連当局は、これらの医薬品の承認取消し及び市場回収の開始を速やかに検討する必要がある。

米国では、81,000 人以上の医師、科学者、研究者、市民に加え、240 人の政府関係者、17 の公衆衛生・医療機関、2 つの州共和党組織、17 の共和党郡委員会、6 つの科学研究が、遺伝子ワクチンの市場回収を求める声明を発表している[56, 163]。さらに、フロリダ州、サウスカロライナ州、テネシー州、アイオワ州、テキサス州、モンタナ州、アイダホ州、ワシントン州、ケンタッキー州、ノースダコタ州、ミネソタ州など複数の米国州で、SARS-CoV-2 遺伝子ワクチンの禁止を目指す立法努力が進められており、様々な政府レベルで法案審議や起草が開始されている。例えばモンタナ州では、2025 年 1 月に州議会にヒトへの遺伝子ワクチン投与を禁止する法案が提出された[164, 165]。遺伝子ワクチンの承認審査過程および市販後調査において明らかとなった透明性の欠如と不十分な情報開示を踏まえると、重大な安全性懸念を伴う遺伝子ワクチンの投与を継続することは、科学的および倫理的観点から深刻な問題を引き起こし、個人の自己決定権と人権を侵害するものである。

SARS-CoV-2 遺伝子ワクチンに関連するリスクと有害事象は、当初予想された有効性と有害薬物反応をはるかに上回っており、即時市場回収が正当化される。リアルワールドデータに基づく最新の分析は、遺伝子ワクチンに関する深刻な安全性の懸念（顕著な過剰死亡率、有効性の低下と悪影響、自己免疫疾患リスクの増加、DNA 汚染と潜在的な発がんリスク、FDA リコール基準を大幅に超えるリスク）を示しており[166, 167]、ワクチン政策の再評価と独立した調査の実施が不可欠である。これまでに蓄積された証拠に基づけば、SARS-CoV-2 遺伝子ワクチンの継続的な投与は重大な公衆衛生上の懸念をもたらす。したがって、関連当局はこれらのワクチンの規制承認取消と即時市場回収を真剣に検討すべきである。

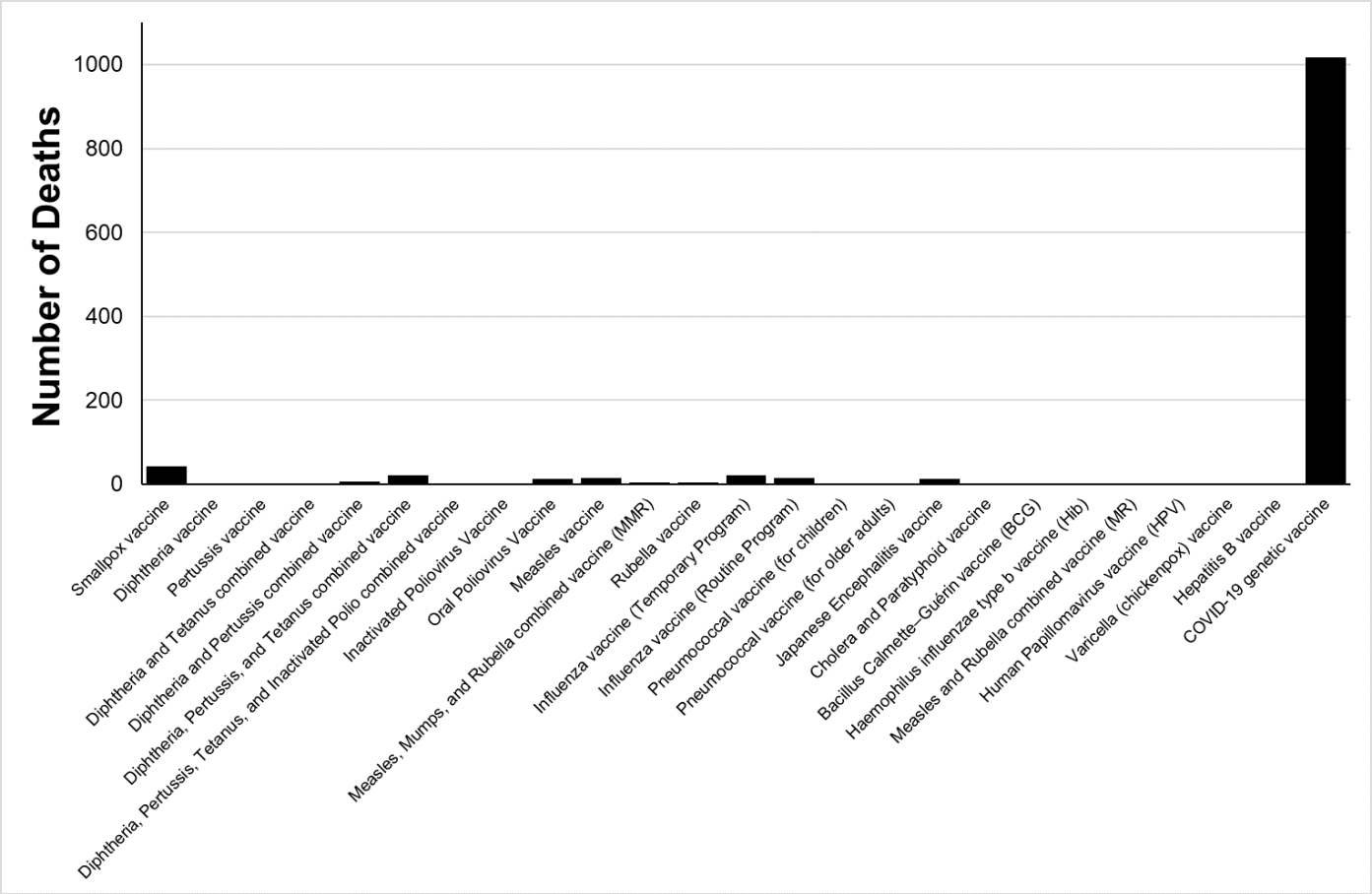

図 1. 厚生労働省が運営する予防接種健康被害救済制度により認定された死亡者数(2025 年 6 月 2 日現在)

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。

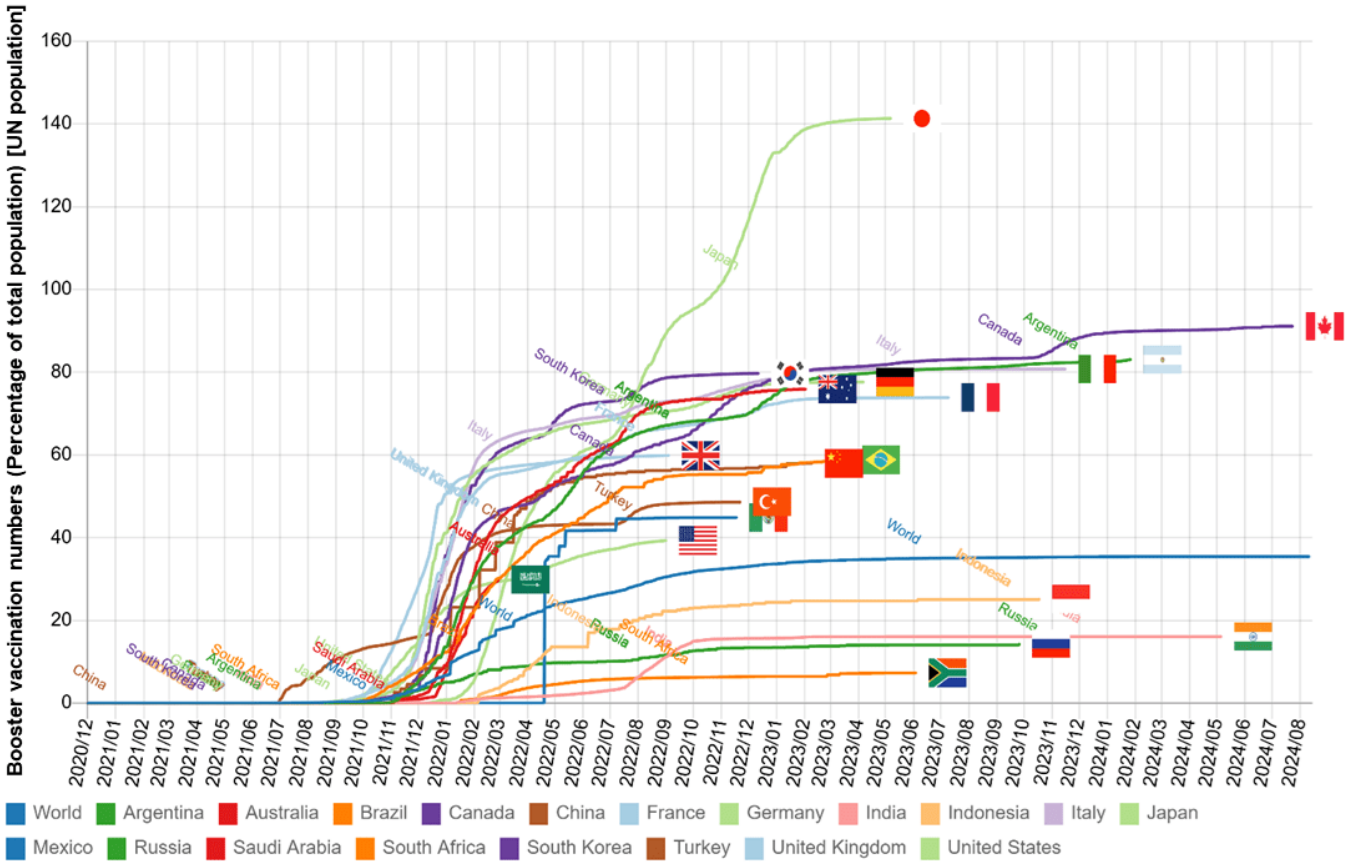

図 2. G20 各国の人口 100 人あたりの遺伝子ワクチン追加接種回数。

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ー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。

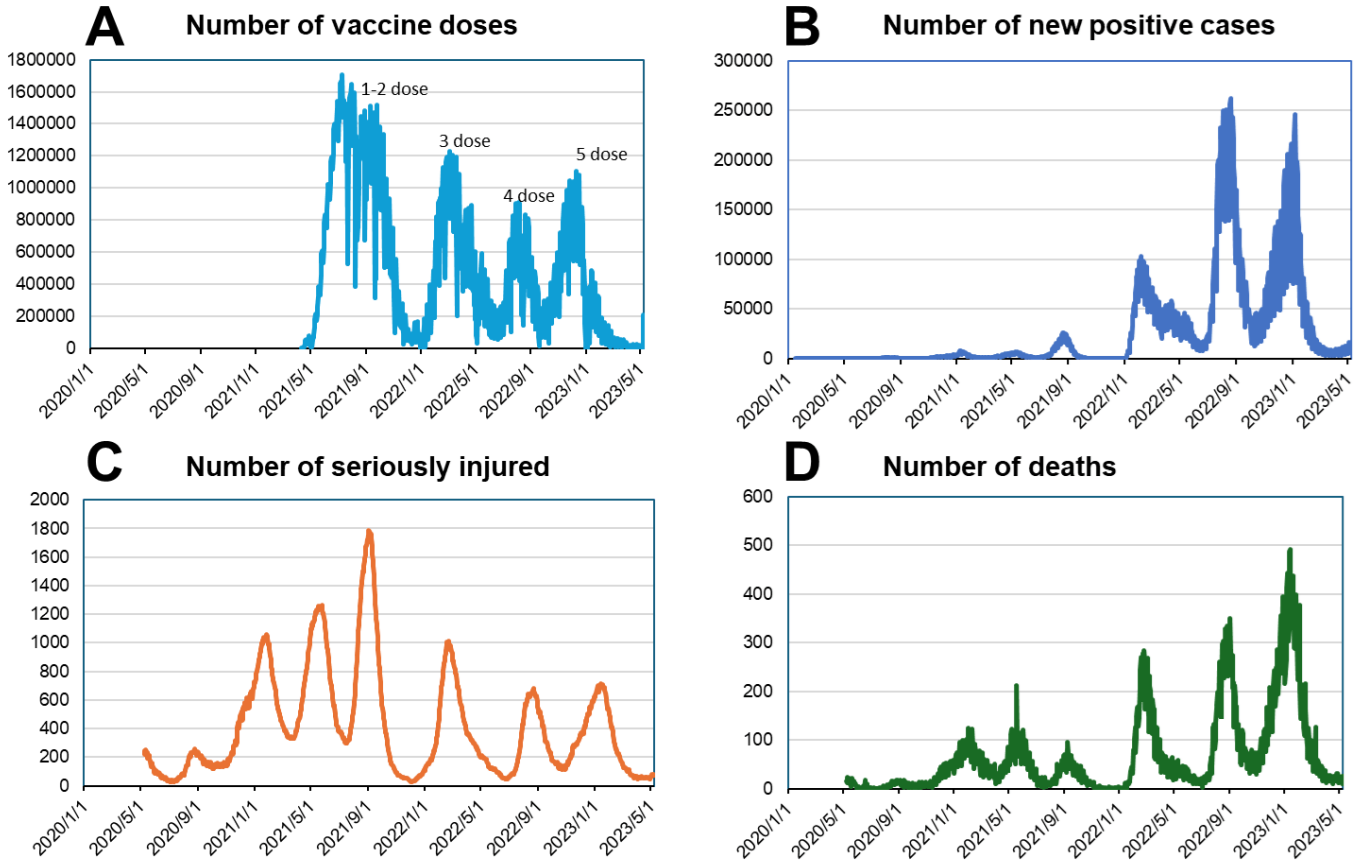

図 3. 日本における COVID-19 の疫学指標の推移(2020-2023 年)

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]。

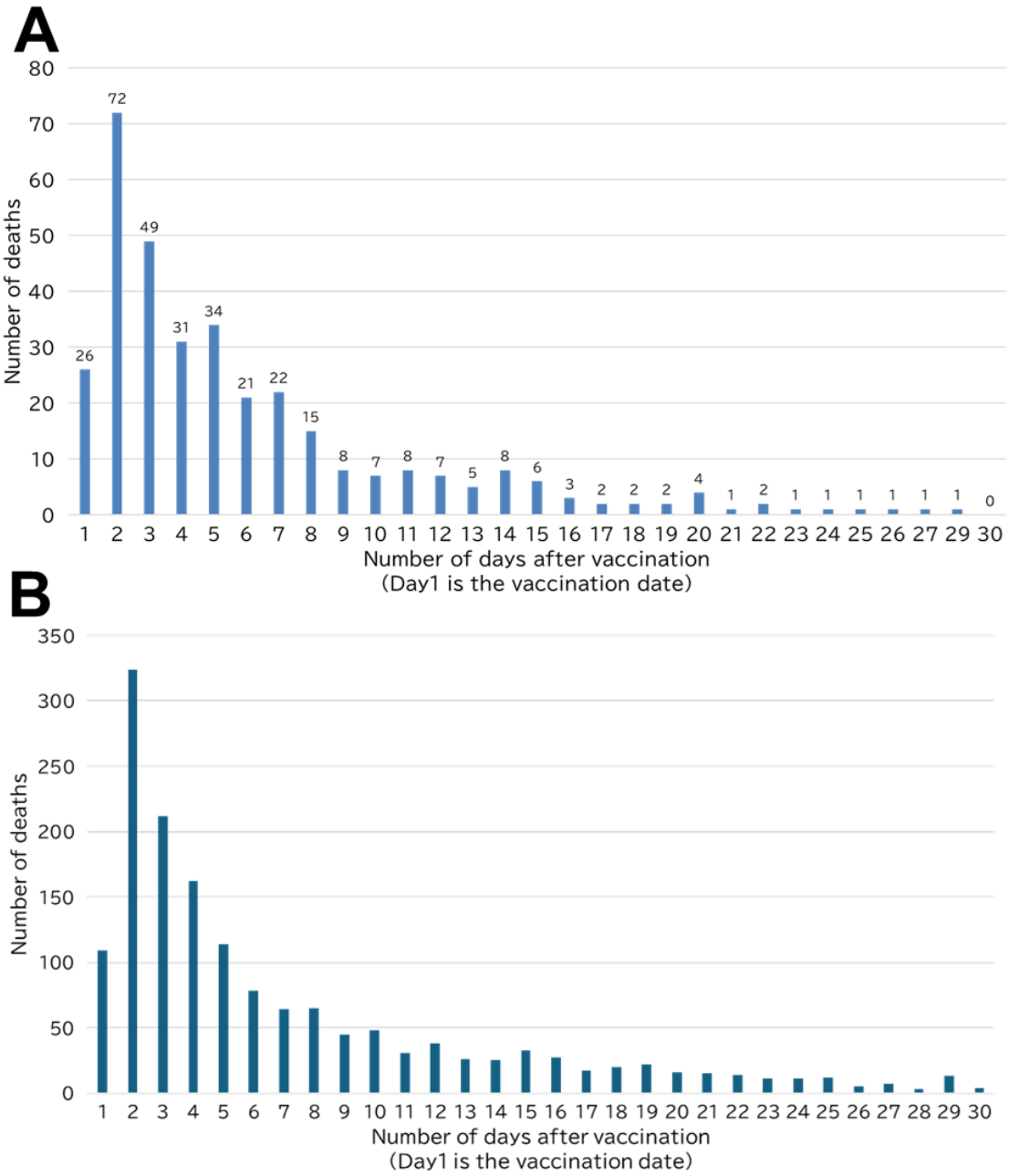

図 4. COVID-19 ワクチン接種後に報告された死亡の時間的分布:

(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。

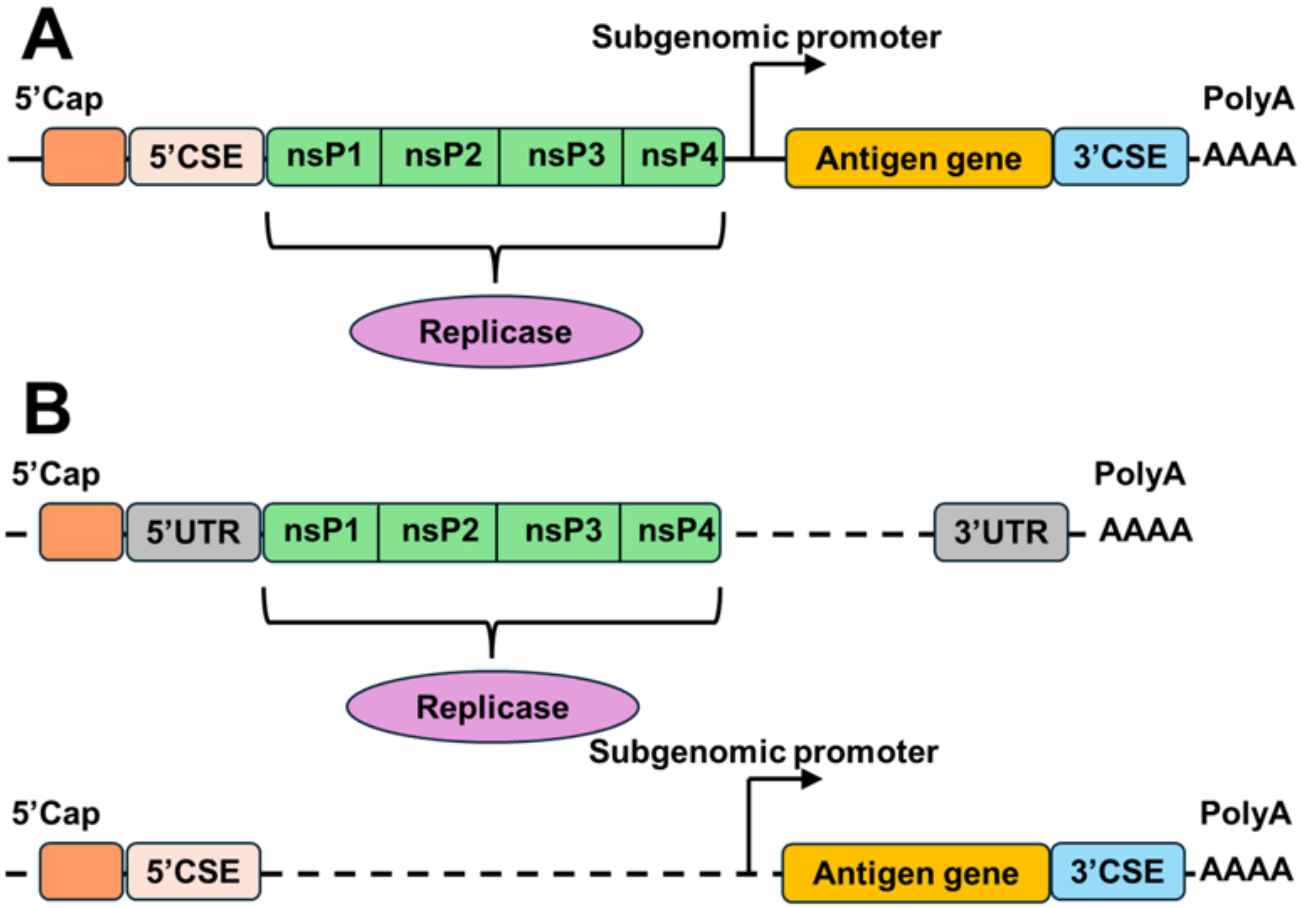

図 5. 自己増殖型 mRNA(saRNA)とトランス増殖型 mRNA(taRNA)の構造

(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。

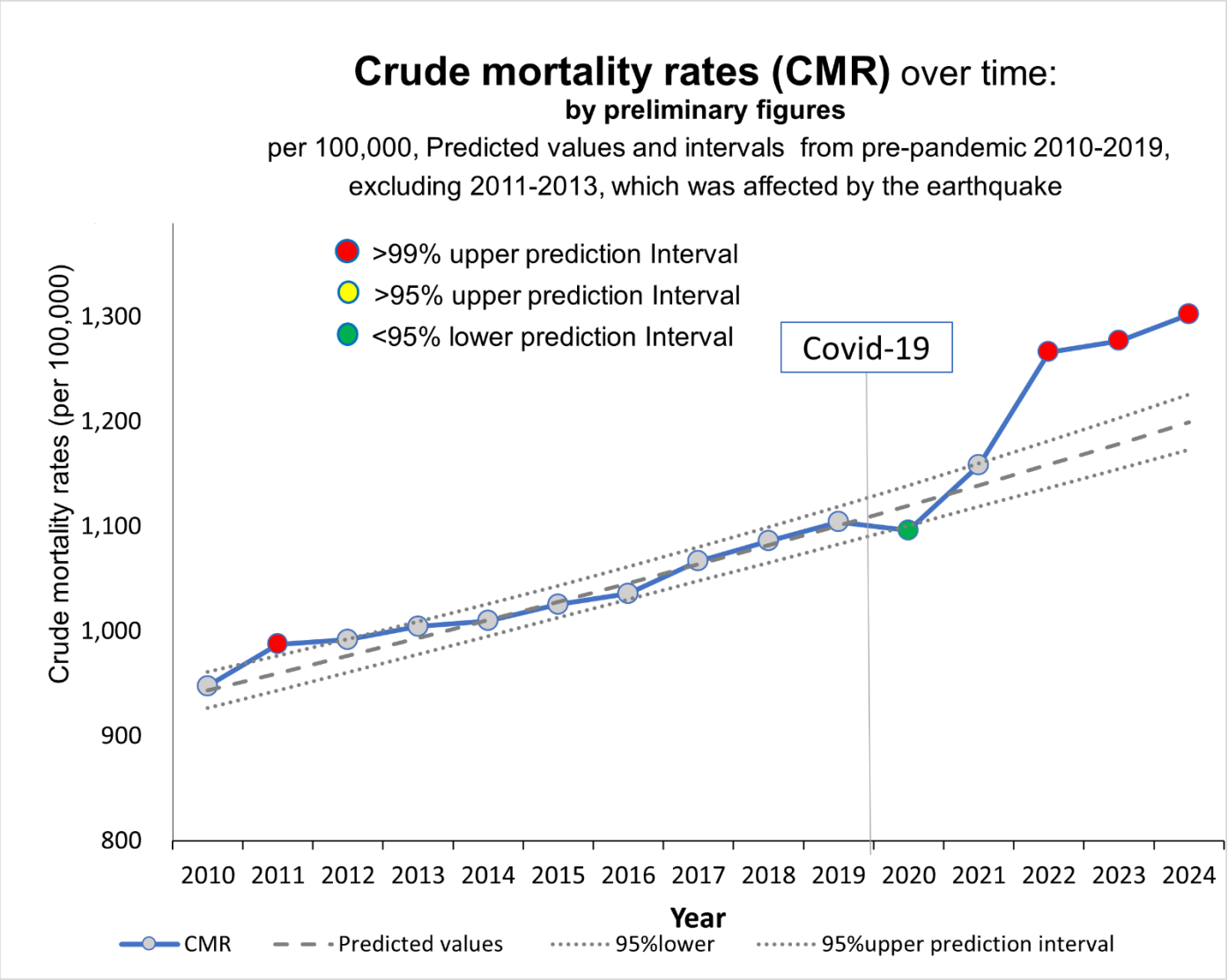

図 6. 粗死亡率(CMR)の経年変化:

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-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適用される： ・ 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 第 2 項	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 種はウサギ以の非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、通常の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 *in vivo* 試験。 ・ 濃度作用関係を確立する目的の *in vitro* 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 *in vitro* 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 *in vitro* 及び／又は *in vivo* 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 *in vivo* 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 ・シュードウイ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 ・シュードウイ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る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。*μL 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., *et al.*	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 Tritton-X/RNase A)			
					qPCR	88.8 ng (Pfizer)			
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., *et al.*	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
					qPCR	0.22 ng – 2.43 ng (Spike) 0.01 ng – 4.27 ng (ORI)			
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., *et al.*	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