

個別調査分析 1

健康・医療

Project Manager

浦島 充佳 東京慈恵会医科大学 教授

Project Member

相良 祥之 アジア・パシフィック・イニシアティブ (API) 主任研究員

中村 勝美 日興技化株式会社 技術部長

梅山 吾郎 一般社団法人福祉防災コミュニティ協会 理事

小笠原 律子 政策研究大学院大学 政策研究院 リサーチ・フェロー

エグゼクティブサマリー

I 背景と目的

災害や戦争でも多くの命が失われる。しかしそれと比べても、また医学が十分進歩した現代においても、パンデミックで失われる命の数は桁違いに多い。WHO は「2020 年 1 月から 2021 年 12 月までの 2 年間で新型コロナのパンデミックにより 1 千 5 百万人が超過死亡した」と発表した¹。これは新型インフルエンザであるアジア風邪（1957 年）²や香港風邪（1968 年）³よりはるかに多い数字である。2022 年から 2023 年にかけてのオミクロン株の超過死亡数を加えれば、世界で 4000 万から 6000 万人の死者を出した悪名高いスペイン風邪（1918～1920 年）に迫るものになるだろう。

パンデミックは突然発生し瞬く間に国境を越えて迫ってくる。そして、潜伏期間あるいは無症状の感染者が感染を広げる新感染症の場合、3 年などその影響は数年に及ぶ。一度発生すると、経済社会において大きな影響を及ぼすものであり、近年、それは我が国及び国際社会において現実のものとなった。我が国においては、先端技術の活用を含め、このような有事が発生した場合の備え等が不十分であり、早急に検討・対処する必要がある。米国ホワイトハウスはパンデミック準備計画⁴の中で「新型コロナのパンデミックも十分破壊的であるが、別の深刻なパンデミック、新型コロナより悪い状況を引き起こすものが近く—おそらく 10 年以内に発生するであろう。パンデミック対策に革新的投資をしない限り真に備えたとは言えない」と述べている。

以上の理由より、パンデミックが単に医療や科学技術の問題だけではなく、経済社会や外交にまで影響し得ることを鑑みると、国全体が関わる安全保障の問題として捉えるべきである。実際、アメリカの国防高等研究計画局 (DARPA) は軍隊使用のための新技術開発および研究を行う国防総省の機関であるにもかかわらず、パンデミック前の 2013 年、ベンチャー企業として 2010 年に創

¹ 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. WHO May 5, 2022. <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>

² 新型インフルエンザの 1 種であるアジア風邪 (H2N2) が 1957～58 年にパンデミックとなり、世界でおよそ 110 万人が死亡したとされている。1957 年 2 月最初にシンガポールで報告され、4 月には香港、5 月には日本、夏にはアメリカに拡大した。日本では 7,735 人がこの感染症で死亡したとされているが、アメリカでは 11 万 6 千人と桁違いの犠牲者をだしている。

³ 1968 年、香港風邪 (H3N2) がパンデミックとなった。世界で 100 万人、アメリカで 10 万人、日本で 985 人が死亡したとされている。死亡の多くは 65 歳以上の高齢者で、その後も季節性のインフルエンザとして毎年流行するようになった。

⁴ The White House. American pandemic preparedness: transforming our capabilities. Published September 2, 2021. Accessed October 9, 2021. <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/09/American-Pandemic-Preparedness-Transforming-Our-Capabilities-Final-FOR-Web.pdf>

業したばかりのモデルナ社の mRNA ワクチン開発技術を信じて\$24.6M を投資した。これはアメリカがパンデミックを安全保障の観点から捉えていた証拠である。

日本政府は新型コロナのワクチンを 2.4 兆円かけて確保した⁵。その 76%はファイザー製であり、残り 24%はモデルナ製であった⁵。このことは、新型コロナから国民の命と健康を守るため、政府が海外のワクチンにほぼ 100%依存せざるを得なかったことを意味しており、安全保障上憂慮すべき問題である。さらに国民に広く、かつ迅速にワクチン接種を受けてもらわないと経済活動や国民生活を維持することができなかったことを鑑みると、経済安全保障上の問題と捉えることもできる。

ファイザー(米)-ビオンテック(独) とモデルナ(米) は mRNA ワクチンという全く新しいモダリティの医薬品を 1 年以内開発し、コロナ禍において世界のおそらく数千万人規模、あるいはそれ以上に及ぶ大勢の命を救った。このことは善行であり、アメリカの同盟国だけではなく、多くの国をアメリカ側に引き付ける、いわゆるワクチン外交にも大いに役立った。この信頼関係をお金で買うことはできない。さらに両社は新型コロナワクチンだけで数十億回分以上を世界に供給し数兆円の売り上げを得、アメリカ政府も税収により経済的にも潤った。第一三共も mRNA ワクチンを開発したが、競争に大きな遅れをとり、コロナ禍で日本がゲームチェンジャーになることはなかった。

通常新しい医薬品の開発には 10 年前後を要する。どうやって米国はパンデミックが発生してから 1 年以内という驚異的なスピードで mRNA ワクチンという新技術を社会実装し得たのだろうか？ 米国では 2001 年の炭疽菌郵便テロを契機に、平時から大気中の病原菌を検知する Project BioWatch、受診データの集積・解析による時間的・空間的な病気等の異常集積を検知する Project BioSense、緊急時のワクチン・治療薬等の開発加速を行う Project BioShield といった三つのプロジェクトでテロ対策を行うようになった。中でも Project BioShield が米生物医学先端研究開発局 (BARDA) に発展し、2009 年 新型インフルエンザ、2012 年 MERS、2013-6 年 エボラ出血熱、2015 年 ジカ熱と経験するうちに良好な官民連携を深化させていった。その結果、テロだけではなくパンデミックも国家バイオディフェンス戦略(National Biodefense Strategy⁶)の大きなテーマに据えられた。このような長い道のりがあったからこそ、2020 年にオペレーション・ワープ・スピードが機能した。決して一朝一夕にできたわけではない。

以上を踏まえ、未知の感染症やバイオ・化学テロ等の有事への対応に活用される技術 (AI、mRNA とするゲノム関連技術、合成生物学などの先端技術を含む) について、実運用を想定した調査分析を行うことが重要である。西のシリコンバレーは IT 産業の一大拠点となっている。一方、東のボストンがバイオ・ライフサイエンスの拠点として急成長している。ボストンという狭いエ

⁵ 令和 4 年 11 月 7 日開催、財政制度等審議会 財政制度分科会「社会保障」資料
https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaiseia20221107.html

⁶ National Biodefense Strategy 2018

<https://www.phe.gov/Preparedness/Legal/boards/nbsb/meetings/Documents/National-Biodefense-Strategy-508.pdf>

リアにハーバード・メディカル・スクールと世界最高レベルの医療を提供するマサチューセッツ総合病院(MGH)やブリガム&ウイメンズ病院(BWH)などの関連病院群。病院の9割は研究施設であり、実験研究で得られた知見の実践の場が残り1割の外来および病棟で試される、言わば Bench to Bedside を実践しているのだ。MGH&BWH という2つの病院だけでも8000人のハーバードのスタッフを配し、年間US\$2.3 billionを研究に注ぎ込んでいる。その巨大病院群の目と鼻の先にはゲノム解析に長けたマサチューセッツ工科大学、その周囲にメガファーマやバイオベンチャーが軒を連ねている。そして、我こそはという野心的研究者が世界中から集まり、それを投資家や企業が支援する。ボストンという小さなエリアがメルティングポットとなって化学反応を触媒し、世界でも類を見ないエコシステムができています。モデルナのステファン・バンセルCEOはインタビューに対して「ボストンだったから成功した。これがフランスだったら成し得なかった」と述べた。モデルナは起業10年目にはじめて市場にだしたmRNAワクチンで大勢の命を救い、かつ数兆円を売り上げた。この成功のメカニズムを調査することで、基礎研究で得られた知見をどうやって臨床現場に実装し、大量生産して世界中に提供するかの戦略が見えてくるだろう。

[目的] まず、新型コロナよりも感染力も致死率も高い未知のウイルスによるパンデミック、すなわち最悪の状況も想定した上で最速の解決をするシナリオを示す。そして、有事の際、必要となるであろうAI、mRNAなどのゲノム関連技術、合成生物学などの先端技術等を、マルチユース、戦略的自律性あるいは戦略的不可欠性の観点も含めて調査する。さらに、先端技術そのものだけでなく、それが多数生まれ、そして育ち、臨床試験を通じて安全であり有効であると証明され、社会実装され、最終的に世界で広く使われるようになるためにはどのようなシステムが必要かについても調査分析も行う。

II 調査方法

- ◇ New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, Nature, Science などの医学・科学トップジャーナルの文献検索、メディア記事
- ◇ RAND (海外シンクタンク) とのウェブ会議
- ◇ 工場見学：
 - モデルナ - ボストン郊外のノーウッド工場: mRNA ワクチンおよびその研究所
 - 武田薬品工業-山口県光工場: ノババックス (組み換え蛋白) ワクチン
 - 武田薬品工業-ボストン: 細胞治療 GMP 施設、遺伝子治療、 Dengue 熱ワクチン
- ◇ バイオベンチャーエコシステム
 - Biolabs - ボストン
 - Cambridge Innovation Center (CIC) - ボストン
- ◇ インタビュー海外：
 - Rajeev Venkayya, MD (元ホワイトハウス、パンデミック対策立案者) web + 対面

- Nick Lemoine, MD (臨床研究ネットワーク (Clinical Research Network [CRN]) web)
 - Stephane Bancel (モデルナ CEO) 対面
 - Samantha O' Connor (Pfizer Inc. Emerging Science & Innovation) 対面
 - Andrew Plump, MD, PhD (Takeda Pharmaceuticals International Inc. President of Research & Development) 対面
 - Gary Dubin, MD (Takeda Pharmaceuticals International Inc. President of Global Vaccine Business Unit) 対面
 - Johannes Fruehauf MD, PhD (Biolabs CEO) 対面
 - Tatsuo Kawai MD, PhD, Professor of Surgery, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital (異種移植の今後) 対面
 - 他、多数
- ◇ インタビュー国内：
- 多数
- ◇ 会議
- GRIPS
 - 国内各省庁
 - コアメンバー

Ⅲ 国内外の現状と重要技術、それを支えるエコシステム

日本は新型コロナ危機において、とりわけパンデミック初期に、ワクチンや治療薬など国民の安全・安心を保障する医薬品を開発することができなかった。日本の製薬会社の多くは従来、開発から販売まで一社で手掛ける垂直統合型で臨んでいた。一方、コロナ危機においてファイザーや武田薬品工業などグローバル・ファーマは、国境を越えた協調を厭わず、創薬開発をバイオテックやモデルナなどのベンチャー企業が担い、臨床試験のデータモニターを開発業務受託機関（CRO）に委託しつつ、承認申請、販売については大手製薬企業、原薬やアジュバントなどの大量生産を医薬品受託製造（CDMO）に委託するなど、自社の得意なところを担当する水平分業型で臨んだ。

このような世界の潮流を受け、日本政府は2021年6月にワクチン戦略を決定した。さらに、「ものづくり技術の強みを生かしてワクチン原薬および関連部素材の製造能力確保が急務」という考えのもと、長期継続的なワクチン製造拠点整備と創薬ベンチャーエコシステムの底上げに着手した。

そうした現状を踏まえつつ、本報告書では蓋然性が高い**新興再興感染症パンデミック**（第1章）や北朝鮮の核弾頭搭載ミサイルによる**EMP攻撃**（第9章）のシナリオを提示する。

さらに本報告書では、**新型コロナのパンデミックからの教訓**（第6章）、**炭疽菌郵便テロ**を含む**過去に世界を襲った感染症危機のケース**（第7章：SARS、ニパ、エボラ、ポリオ、天然痘、スペイン風邪、炭疽菌）、**オウム真理教による松本サリン事件と地下鉄サリン事件の教訓**（第8章）についても詳述する。

そうした過去のケースの検証とともに、脅威や情勢分析と課題認識を明らかにすることが、日本にとって重要技術を特定し「危機管理投資」と「成長投資」の在り方を検討する、つまり経済安全保障重要技術育成プログラム（K プロ）の対象となり得る技術をターゲティングする基礎となる。

2022年7月の経済版2+2では、日米における「重要・新興技術」の共同研究開発の重要性が強調された⁷。一方で、日本の製薬企業は世界のメガファーマと厳しい競争にさらされている。日本の「勝ち筋」の技術を磨き上げるプロセスでは、グローバルなオープンイノベーションの果実を、いかに日本政府が取り込むか、あるいは日本の競争優位を死守するか、という視点が大切である。日米が連携して「勝ち筋」の重要・新興技術を育成することは、日米同盟の深化のみならず、中露に対するG7の技術的な優位を堅持し、Quad（日米豪印）やIPEF（インド太平洋経済枠組み）の発展において軸を作ることにもつながる。

以上を踏まえ、パンデミックおよび生物化学テロに対する安全保障、そして経済安全保障上、我が国に必要な重要・新興技術として、本報告書ではまず以下について検討する。

医薬品モダリティのポートフォリオ（第2章）

- mRNA 医薬品と自己複製型 RNA（レプリコン） 医薬品
- 組換えタンパクワクチン
- 植物由来ウイルス様粒子ワクチン
- パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG 東京株
- 天然痘ワクチンなどバイオテロ医薬品

健康危機管理オペレーションの能力強化（第3章）

- CBRN 脅威のセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化
- AI を使ったドラッグ・リポジショニングの加速化
- 医薬品コールドチェーンにおける保冷配送技術
- パッチ型ワクチンあるいは点滴製剤の製剤技術
- 心肺補助（ECMO）システムの小型化・軽量化

世界に目を転じてみれば、アメリカは mRNA ワクチンという全く新しいモダリティの医薬品を開発し、その mRNA ワクチンが、コロナ禍世界の大量の命を救った。一方、日本はそれをできな

⁷ 日米経済政策協議委員会共同声明「[経済安全保障とルールに基づく秩序の強化（仮訳）](#)」

かった。何故このような日米間格差を生じたのか？この疑問に答えるため、健康・医療チームは2022年11月、昔からライフサイエンスの研究が盛んなボストンで最先端の科学技術とそれを支えるエコシステムを調査した⁸。

例えば mRNA ワクチンではアナフィラキシー反応は LNP に依存し、発熱や倦怠感などの発生頻度は RNA 量に依存する。そのため臨床試験前から副作用の発生確率を予測しやすい。また標的分子だけを狙えるので、予想通りの効果を得やすい。一方、従来の何十万という低分子化合物のライブラリから開発される経口薬は時間とコストがかかる上、臨床試験の段階で効果が認められない、あるいは重大な副作用が発生したとなると、そこまでかけてきた手間暇と資金が無に帰す。これは製薬会社にとって極めて大きなリスクとなり、研究開発を躊躇させる大きな要因となる。また、抗体医薬などのバイオ医薬品は、巨大な培養装置を工場に設置する必要があり、高額な薬価がつく国やエリアでないと採算が合わない。一方、以下に挙げる最先端のライフサイエンス技術は都市部のビルのフロアを改装するだけで GMP 対応の工場にできるほどコンパクトな場所で製造可能である。

経産省は、バイオ分野で大きく稼ぐ創薬エコシステムを構築するため、創薬ベンチャーの支援対象を感染症関連以外にも広げた。特に再生・細胞治療・遺伝子治療は、これまで根治が難しかった疾患を治療し得る技術として世界的に大きな期待を寄せられる分野であり、市場も急速に拡大している。しかしながら、日本では提供数が限定的となることが多く、イノベーション加算がないため薬価がコストに見合わず、優れた技術を持っていても十分な収益が得られず、経営悪化が常態化するケースも発生している。そこで、わが国が技術でリードしている再生医療を中心に新規市場開拓により稼ぐ力を強化する方針を打ち出した。

これに対して米国では、最近2年で CRISPR-Cas9 遺伝子編集技術を用いた異種間移植や1回の接種で不治の病がほぼ完治する遺伝子治療薬の出現など、新しい医療が勃興している。2022年、米国 FDA は血友病に対する遺伝子治療薬1回分に対して史上最高額のおよそ4億円の薬価をつけた⁹。創薬ベンチャー企業および投資家は一攫千金を夢見て開発できる環境が米国にはある。

こうしたボストンにおける現地調査を踏まえ、以下の技術について検討する。

最先端のライフサイエンス技術（第4章）

- CRISPR-Cas9 ゲノム編集による医療技術
- 細胞治療
- ワクチン
- 遺伝子治療

⁸ 浦島と相良は2022年11月13日から20日までの1週間かけてモデルナ本社、工場、ファイザー研究所、武田薬品工業、LabCentral、MGH研究室、ダナ・ファーバー癌研究所などで多くの研究者や起業家からインタビューを行った。

⁹ Naddaf M. Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy - but questions remain. Nature. 2022 Dec; 612(7940): 388-389.

- mRNA ワクチン
- iPS 細胞を用いた人工血小板とその周辺技術

ボストンではモデルナのバンセル CEO など経営幹部へのインタビューを実施することができた。印象的だったのは、バンセル CEO が「mRNA ワクチンはボストンだからできた。これがフランスだったらできなかったであろう」と語ったことである。ではボストンには何があるのか？本報告書では、ボストンの強みと、日本への示唆についても分析する。

最先端のライフサイエンス技術を支えるエコシステム（第5章）

- モデルナを生み出したベンチャーキャピタルとエコシステム
- ボストンのライフサイエンス・エコシステム
- スタートアップ・キャンパスとしての LabCentral /Bio labs
- ハーバード・メディカル・スクール関連病院群：ライフサイエンス技術開発のメッカ

IV 重要新技術

1. mRNA ワクチン

パンデミックワクチンとしては優れていたが、パンデミック後半になって接種率が低下した。

新型コロナウイルスが細胞に感染する際に重要なスパイク蛋白の mRNA を脂質ナノ粒子 (LNP) に封入しワクチンとして筋肉注射する。筋肉細胞は mRNA の遺伝子配列に基づきウイルスのスパイク蛋白を生成し、細胞表面に発現する。これに免疫細胞が反応して抗体を産生するなどする。国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態が宣言されてから 1 年以内にファイザー・ビオンテック、モデルナの mRNA ワクチンの接種がはじまった。その結果、世界で大勢の命が救われた。

新型コロナが 2020 年にパンデミック化してから数か月で第 3 相試験まで終了し、大量生産して人々に接種を開始できたのは mRNA ワクチンの特性である。しかも、第 3 相臨床試験で 95% という非常に高い予防効果が示された^{10 11}。

2021 年中に日本国民の 8 割が主に mRNA ワクチンの接種 2 回を受けた。これは世界的にみても

¹⁰ C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31; 383(27): 2603-2615.

¹¹ COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4; 384(5): 403-416.

非常に高い数値であった。しかし、国民の多くが接種を受け、集団免疫を獲得するまでに1年近くを要した。次のパンデミックが新型コロナ以上に感染力と致死率が高い場合、ワクチン接種が間に合わず、多くの命が失われることになる。

2022年、オミクロン株に取って代わられた。重症化リスクが従来株より低いことが判ってくるにつれて、ワクチン接種希望者が徐々に減少していった。ワクチン忌避の理由は様々であるが、発熱や倦怠感のリスクが高い、既に罹ってしまった、接種後の死亡例が稀ではあるが一定頻度認められるといったことが考えられる。国民がワクチン接種を受けるデメリットに優るメリットを感じなければ躊躇するであろう。

利点

- ゲノム配列が判れば数か月で開発し、接種を開始し得る。
- 予防効果が高い。
- アナフィラキシーなど重篤な副作用の種類と発生頻度が予見可能。
- 短期間の大量生産が可能である。
- 単一の生産ラインで別のmRNAワクチンに翌日からでも切り替えられる（プラグ&プレイ）。



特にパンデミック初期に効果を発揮する。

課題

- 副作用：発熱や倦怠感などの副作用が高頻度で発生する
- 接種後死亡例：100万回あたり2.6-6.3件（12歳以上）、0.8件（12歳未満）
- 持続性：抗体価など獲得した免疫が数か月で低下する
- 変異株：変異株の出現により、ワクチン効果が減衰する
- 超冷凍が必要
- 注射のため、集団免疫を得るのに半年から1年が必要



特にパンデミック後期からエンデミック期にワクチン接種率の低下の原因となり得る。

接種後死亡例に関する詳細¹²

¹² <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/20139/>

接種後に報告された死亡例（12歳以上）は、昨年12月18日までにファイザー製1751件（接種100万回あたり6.3件）、モデルナ製211件（同2.6件）、武田（ノババックス）製1件（同3.7件）。これまでワクチンとの因果関係があると結論付けられたケースはなく、厚労省の専門部会は「4回目接種後やオミクロン株対応ワクチン接種後の事例を含め、ワクチン接種体制に影響を与えるほどの重大な懸念は認められない」としている。

小児（5～11歳）では、昨年12月18日までに接種後の死亡例の報告が3件（接種100万回あたり0.8件）あるが、現時点でワクチンとの因果関係があると結論付けられた事例はない。乳幼児（生後4カ月～4歳）では、死亡例の報告はない。

戦略的不可欠性：第一三共株式会社は、新型コロナのワクチンを開発し2023年1月13日に国内製造販売承認申請を行った。国産のmRNAワクチンが開発されたということは、非常に喜ばしいことである。ファイザーとモデルナのワクチンは冷凍保存が必要だったが、第一三共のワクチンは冷蔵保存（2～8度）が可能である。この点、戦略的不可欠性がある。

しかし、市場に出回る前に新型コロナは5類の感染症に位置づけられる。パンデミック医薬品に関してはマラソンの先頭集団に入っていないと厳しいものがある。開発スピードが極めて重要ということである。例えば有効性95%のような優れたワクチンが市場に出回ると臨床試験実施が困難になり、市場に出すタイミングがますます遅れてしまう。

マルチユース：平時はコロナだけではなく、インフルエンザ、RSウイルス、あるいはその混合などの予防接種に使える。

チャレンジ：新型コロナは2003年にパンデミックとなったSARSの進化版であった。次のパンデミックは未知であるものの、ニパウイルスなど過去にエピソードになった感染症をターゲットとしてパンデミックになる前に第1相試験（安全性と抗体価上昇）、パンデミックになる前では第2・3相試験を実施できないが、サルにウイルスを噴霧しても発症を予防できるかななどの第2相試験に近い研究は例えば長崎大学高度感染症研究センターのbiosafety level（BSL）4の施設で実施し得る。

2. 自己複製型 RNA（レプリコン）ワクチン

日本は CDMO として存在感を示せるか？

従来型の mRNA ワクチンでは接種後の蛋白発現時間が 24 時間程度であったが、複製型 RNA ワクチンは細胞内で自己増幅するため、このワクチンでは蛋白発現が長持ちするため、抗体価上昇など免疫持続時間が長くなる可能性がある。実際の動物モデルでその点が示された¹。さらに接種 RNA の量が 5 マイクログラムで、従来の mRNA ワクチンのおよそ 20 から 6 分の 1 で済む。その結果、生産速度がおおよそ 20～6 倍になったことに等しい。

- 2022年3月福島県南相馬市下太田工業団地内に原薬製造工場を着工。2023年7月に竣工予定。さらに2025年には製剤製造工場の竣工を予定しており、mRNA医薬品をワンストップで製造、出荷判定試験が可能な能力を持つ予定。
- フル稼働時年間生産量 5.0 kg の mRNA 製造が可能な点、原薬棟の特徴である。これは年間ワクチン 10 億回分の原薬を生産できることを意味する。製剤化できれば、我が国の人口を十分にカバーできるのみならず、量産して輸出することも可能となる。

	アクチュラス	ファイザー・モデルナ
RNAタイプ	自己複製RNA (レプリコン)	mRNA
重症化予防率	95%	95~97% デルタ
感染予防率	55% デルタ+オミクロン	デルタ
管理温度	冷蔵	-70~-20
剤型	凍結乾燥	液剤
投与量	5 microgram	30 ~ 100 microgram
注射回数	2回	2回
副反応	少ない	高頻度
1回あたりのコスト	?	~\$19.5

- 株式会社 ARCALIS (アルカリス、本社：千葉県柏市) は米国 Arcturus Therapeutics とともに、冷蔵保存可能な自己複製型 RNA ワクチンを、福島県南相馬市で原薬から製剤化まで一貫して生産できる国産ワクチンとして開発中である。mRNA ワクチンの製造特許は独 BioNTech、モデルナ、米 CureVac、そして Arcturus の 4 社でほぼ独占されている。アルカリスは新型コロナワクチンが市場に出る前から Arcturus からの技術移管を進めていた。
- アルカリス社のワクチンは自己増幅型であるが故に投与量が 5 μ g と、ファイザーワクチンの 30 μ g、モデルナワクチンの 100 μ g (3 回目以降は 50 μ g) と比較して圧倒的に少なく済み、そのため副反応も少ないと見込まれている。
- 冷蔵保存できる点も大きなメリットである。
- マルチユース**：平時はコロナだけではなく、インフルエンザ、RS ウイルス、あるいはその混合などの予防接種に使える。
- 戦略的自律性**：副作用が少ない mRNA ワクチンの生産拠点を日本国内にもち、年間 10 億回分生産できるとパンデミックの際にも他国に依存する必要はない。
- 戦略的不可欠性**：年間 10 億回分であれば、アジア太平洋地域などのワクチン外交にも使える。

3. ポートフォリオ戦略としての組み換え蛋白ワクチン

次のパンデミックでも mRNA ワクチンが国民に受け入れられるとは限らない。

従来ウイルスそのものを不活化してワクチンとして用いていた。新型コロナのスパイク蛋白を規定する遺伝子を修飾して昆虫の細胞に感染するバキュロウイルスに導入し、さらに蛾の細胞（Sf9）に感染させる。細胞内で遺伝子が読み取られ大量のスパイク蛋白を細胞表面に発現する。これをナノパーティクルの表面に接地し、マトリクス M というアジュバントと共にワクチンとして使用する。

- 医薬品開発では、政府が複数のモダリティのポートフォリオ（リスク分散）を組むことが重要。ノババックスの組換えタンパクワクチンは有効性が mRNA ワクチンと同様に高く、副反応が少なく、しかも冷蔵保管が可能である。モダリティとして非常に有望。ただし細胞培養を必要とするため、mRNA ワクチンと比較すると原薬製造だけで 1 か月のタイムラグを生じる。次の健康危機に備え、政府として複数のモダリティのポートフォリオを組むという発想が必要なのではないか。
- 例えば次のパンデミックで mRNA ワクチンが迅速に開発されるも、初期の段階で接種後死亡例が数件続き、メディアで大々的に報道されたとする。あるいは新型コロナの mRNA ワクチン接種後に発熱・倦怠感の経験からワクチン忌避が根付いているかもしれない。そうなれば接種を躊躇する人が増えて政府の思惑通りワクチン接種が進まない。そのようなときに、副作用の少ない使い慣れたモダリティの組み換え蛋白ワクチンがあると役に立つ。
- 武田薬品は 2011 年の新型インフル後、厚労省の助成を受け新型インフルワクチン製造棟を建設。しかし稼働できない時期が長く続き、その間、減価償却や光熱費、メンテナンス費用などで毎年数十億円の経費がかかり続けた。それでも維持し続けた製造棟が、たまたまノババックスの欧州における組換えタンパクワクチン製造工場のミラープラントだったため、技術移転を受け、迅速にワクチンを製造することができた。
- サプライチェーンではアジュバントとフィルター、細胞培養の培地が重要だった。特に原液ろ過のため必要なフィルターはアメリカ産であり、同盟国であるアメリカ政府が物資を困り込み、また欧州と日本とで製薬企業の争奪戦の対象になったことは注目すべき教訓である。
- ワクチン製造棟は 2012 年に建設した新型インフルワクチン施設を改修。鉄筋造り、延べ 27,115 平方メートルで甲子園球場が二分の広大な敷地。ワクチンの原薬（培養）、充填・検査、包装まで一つの建屋（建物）で製造する。細胞を培養する 6,000 リットルのタンク（計 6 本）を備えており、大量生産を実現できた。改修にあたっては政府の助成を受けた。
- もともとは 2011 年、新型インフルのプレパンデミックワクチン製造工場として、通常の鶏卵培養より大幅に生産期間を短縮できる細胞培養法による生産体制の整備を後押しするため厚労省が整備事業を開始。武田薬品、一般財団法人化学及血清療法研究所（化血研、

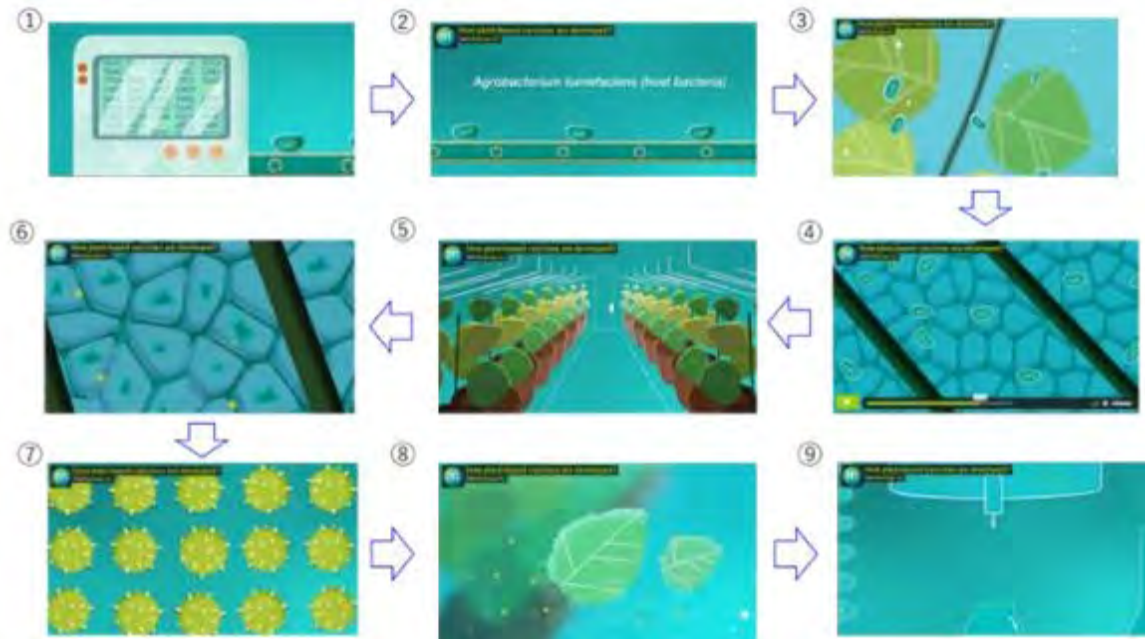
現・KM バイオロジクス株式会社)、北里第一三共ワクチン株式会社(現・第一三共バイオテック株式会社)の三社で全人口をカバーすべく、総額で約 1,000 億円の助成が行われた。しかし 2018 年(平成 30 年度末)をもって、「3 社の合計としてワクチン株の決定から 6 か月以内に全国民分のワクチンを細胞培養法によって製造する体制が整備された」ことを受け政府の事業は完了し、助成は打ち切られた。

- 新型インフルワクチン製造工場として稼働できない状態が続いたが、武田薬品は自社の持ち出しでワクチン製造棟を維持した。その費用は減価償却や光熱費、空調、メンテナンス費用などふくめ年間総額数十億円に達した。また医薬品製造では、設備や工程など製造管理と品質管理の方法、つまり製造手順に問題ないか、定期的な「バリデーション」という検証が求められる。武田薬品はバリデーションも繰り返し実施してきた。
- **マルチユース**：平時はコロナだけではなく、インフルエンザ、RS ウイルス、あるいはその混合などの予防接種に使える。平時に利益を上げることができないと、民間製薬会社にとっては重荷となる。政府は有事に必要な施設の平時の利用の仕方について検討をするべきであろう。
- **戦略的自律性**：次のパンデミックで mRNA ワクチンの副作用が強くて使えない場合、あるいは mRNA ワクチンに対して接種を避けるヒトが多い場合、その代替技術となり得る。

4. 植物由来ウイルス様粒子 (VLP) ワクチン

タバコの葉を使った分子農業 (Molecular Farming) で製造。安全で効果的、安価で大量生産可能。

mRNA ワクチンでは筋肉細胞を工場として新型コロナのスパイク蛋白などウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させることで免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子(VLP)ワクチンでは、筋肉細胞ではなくタバコの葉の細胞を工場として使う。スパイク蛋白の遺伝子を植物細胞用のベクターに組み込み、これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に植物を漬け、ビニールハウスで 4 日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する。ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中に RNA や DNA を持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない。いわばセミの抜け殻のようなものである。



- 抗原として使いたいウイルス蛋白エピトープをコードする遺伝子①と植物細胞で発現するように特殊な遺伝子とを挿入してベクターを作る。
- これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる②。この菌を増やした浴槽に植物を漬け③④、ビニールハウスで4日間栽培を継続し⑤⑥、ウイルス様粒子を収穫する⑦-⑨。よってビニールハウスが工場となり、太陽の光が動力源となる（上図）。
- ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中にRNAやDNAを持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない。
- いわばセミの抜け殻のようなものである。しかし、免疫細胞はこれを本物のウイルスとして認識するようで、Covifenzの第1相試験では中和抗体が感染者回復時血漿の10倍以上にまで上昇した¹³。
- 田辺三菱製薬は、連結子会社であるメディカゴ社（本社カナダ、長尾隆 CEO）を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチン（CoVLP）を開発した。カナダで実施された第3相二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験（実薬 4,094 人対偽薬 3,635 人）の結果では、デルタ株、ガンマ株に対する有効性はそれぞれ 75.3%、88.6%と良好で、GSKのアジュバント（AS03）を併用した新型コロナワクチン COVIFENZ としてカナダ当局の承認を受けた。
- 本試験はカナダに加え、イギリス、メキシコ、ブラジルでも症例が追加され全部で 24,141 人を巻き込んだ大規模国際臨床試験に発展した。デルタ株に対して 74%の予防効果があり、中等から重症を 79%予防した。CoVLP 群で最重症化あるいは死亡したものはなかった。

¹³ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. Nat Med. 2021 Jun;27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

た¹⁴。

- ウイルス様粒子は表面に免疫細胞に認識される抗原を発現しているが、粒子内に RNA を持たない。そのためコロナに対する予防効果は十分あり、発熱頻度は 1 回目で 1%、2 回目で 10%弱であった。
- 迅速、安価、そして大量に生産できる。1 工場 1 か月で 1,000 万回分の生産が可能、つまり 10 の工場ですら月に 1 億回分を生産できる。
- 冷凍保存の必要がなく冷蔵 (2~8℃) 保存で十分であり、運搬保管が容易である。
- 植物ウイルス様粒子はメカニズムから考えると、理論上は、mRNA ワクチンのような筋肉注射だけでなく、経鼻や経口で投与できる可能性がある。新型コロナでは国民の 8 割に接種するのに半年以上を要したが、経鼻経口のワクチンであればより迅速に接種を進めることができる。
- 植物由来ウイルス様粒子ワクチンは本物のウイルスに大きさも形もよく似ているので、強い免疫を惹起し、これを長期に維持することが期待される。
- ユニバーサルワクチンとしても使い得るため、パンデミックワクチンに適しているし、季節性インフルエンザ用ワクチンなど平時にも使える。新型コロナワクチン COVI FENZ 以外にも B 型肝炎、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザワクチンが開発途上である。
- **マルチユース 1** : 植物を使って抗体医薬の開発にも応用できる : エボラウイルスに対して開発された抗体治療薬の ZMapp は第 3 相ランダム化臨床試験が実施され、一定程度の効果を認めた。
- **マルチユース 2** : 癌に対する免疫治療にも応用可能。
- **マルチユース 3** : 養殖魚や家畜の疾病予防に有効な「食べるワクチン植物」としても応用し得る¹⁵。鳥インフルにも有効かもしれない。
- **マルチユース 4** : タバコ農家の新しいビジネスとして使える。
- **経済安全保障上の懸念** : しかし 2023 年 2 月 6 日付で田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退・清算へ 新型コロナワクチンの商用化も断念することを発表した。日本が手放した技術であり、国内でも研究をすすめるべきではないだろうか。米たばこ大手 フィリップ・モリス・インターナショナルが出資しているため、たばこ産業に厳しい対応を取る WHO の方針に抵触し、承認が得られない。田辺三菱製薬が断念した背景には、パンデミックが収束傾向にあることと、WHO のタバコ嫌いにあるかもしれない。

5. パンデミック前に準備できるワクチンとしての BCG 東京株

ハーバードの研究チームは「BCG 東京株 3 回接種で新型コロナの発症を 9 割以上抑える」ことを

¹⁴ CoVLP Study Team. Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2022 Jun 2; 386(22): 2084-2096.

¹⁵ 筑波大学医学医療系環境微生物学竹内研究室 <https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/takeuchi/kennkyuunaiyou.html>

二重盲検ランダム化プラセボ比較試験で示した¹⁶。

BCGは本来結核予防のための古くから世界中で使われている生ワクチンである。今でも欧米を除く多くの国々でBCGは新生児ないしは乳児期に接種されており、ほとんど副作用なく子どもたちの命を結核から守ってきた。しかも安価である。BCGでは結核菌の仲間の *M. Bovis* を弱毒化するが生きてそのまま使用するため接種部位で長期に生存すると考えられており、実際に予防効果も50~60年と長きにわたり持続する (JAMA 2004; 2086-91)。世界の人が慣れ親しんでおりワクチン忌避が生じにくい。

- ここまで3つのモダリティを検討してきたが、実際のところ、パンデミックが発生してからワクチンを臨床試験も含め開発・大量生産・大多数の国民に接種するまでには時間がかかる。mRNA ワクチン製剤はすぐに量産体制を組めるがパンデミックになってからでないと効果を見る (第2) 第3相臨床試験を実施できないので100日以内に社会実装できる保証はない。
- その理由は以下である。通常のワクチンはそのウイルスに特異的に発現されている蛋白に対する免疫を誘導する。そのため、あるウイルス感染症が発生し、ゲノム解析が成されたからはじめて開発に着手できる。第3相臨床試験を実施する必要があるれば、どんなにがんばっても6か月は必要であろう。また集団免疫を得られるほど多くの国民に接種し終わるまでにはさらに数か月から1年以上を要する。
- 一方で、ウイルス全般に有効な自然免疫を訓練して強化するワクチンをパンデミックが発生する前に多くの国民に接種することができれば、かつワクチンの効果が10年以上など年余にわたって維持されるのであれば、この問題は解決される。
- その可能性を秘めているのが、結核予防のワクチン、BCGである。BCGは本来結核を予防するために接種するワクチンである。しかし、新型コロナパンデミック前から、自然免疫を強化するなどして様々なウイルス感染も予防する可能性がエビデンスとして示されてきた。以下に例を示す。
 - ギニアにおいてDPT ワクチン接種後にBCGも接種すると比較対照群と比べて小児の死亡率をおよそ3分の1に抑制した (BMJ 2010; c671)。
 - 高齢者に対してBCGとプラセボを比較する二重盲検ランダム化臨床試験を実施し、主に気道系感染症に罹患するリスクをおよそ5分の1に低減させた (Cell 2020; 315-23)。

¹⁶ Faustman DL, Lee A, Hostetter ER, Aristarkhova A, Ng NC, Shpilsky GF, Tran L, Wolfe G, Takahashi H, Dias HF, Braley J, Zheng H, Schoenfeld DA, Kührtreiber WM. Multiple BCG vaccinations for the prevention of COVID-19 and other infectious diseases in type 1 diabetes. Cell Rep Med. 2022 Sep 20; 3(9):100728.

- ボランティアに対して BCG とプラセボを比較する二重盲検ランダム化臨床試験を実施し、黄熱病ワクチン後のウイルス血症の程度を明らかに抑えた (Cell Host Microbe 2018; 89-100)。
- 1930 年代にアメリカ・インディアンを対象に実施した BCG とプラセボを比較するランダム化臨床試験で、その結核予防効果が 50～60 年持続することが示された (JAMA 2004; 2086-91)。
- 日本のエビデンス：ツベルクリン反応陰性の高齢者は肺炎のリスクが高い

日本において日常生活に支障のある高齢者にツベルクリン反応とその後の肺炎の罹患のしやすさの関係を調べた研究がある¹⁷。48 時間後のツベルクリン反応が 10mm 未満で陰性だった 27 人中 18 人 (67%) が肺炎に罹患した。一方、陽性だった 22 人中 7 人 (31%) しか肺炎にならなかった。生存解析で有意なハザード比を検知した (Hazard ratio, 2.57; 95%CI, 1.12 to 6.17; P=0.03)。ツベルクリン反応陽性者は陰性者に比べ CD4 陽性細胞数が多かった。

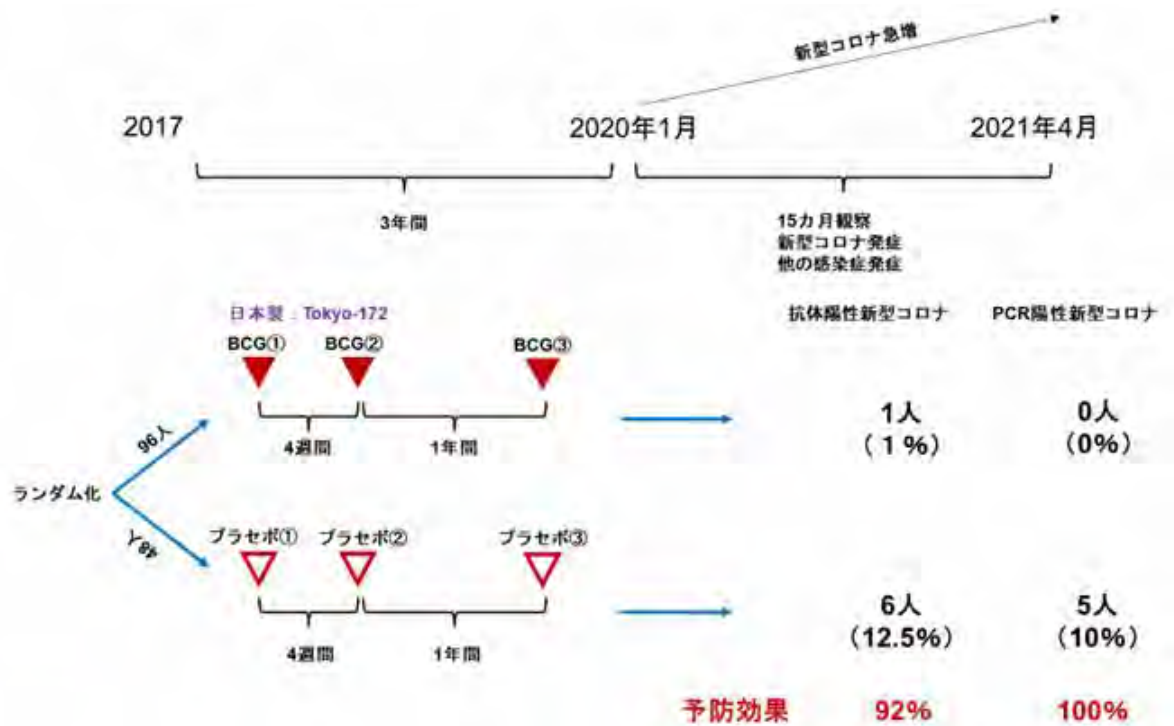
上記研究結果を受け研究チームは小規模ながらランダム化臨床試験を実施した。日本の長期療養型高齢者施設において脳卒中の既往があり寝たきりの状態の患者 164 名中ツベルクリン反応が陰性であった 88 名 (53.6%) をランダムに BCG ワクチン接種群 (44 例) と非接種群 (44 例) に振り分け、割り付け群を知らない医師が評価した肺炎発生を主要評価項目として 2 年間経過観察をした¹⁸。その結果、BCG ワクチン接種群に対して非接種群では有意に肺炎発症が多かった (ハザード比, 3.22; 95%信頼区間、1.03 - 9.96; p 値=0.03)。

- BCG を平時に広く接種することで以下の利点があると思われる。
 - 平時：死因の第 4 位である気管支肺炎を予防できる。
 - 有事：パンデミック初期、特異的ワクチンが開発されるまで国民はこれで守られる。
 - BCG 接種で 10 年以上効果が持続する。
 - 安価である。
 - 副作用がほとんどない。
 - 多くのウイルス性疾患に対して予防効果を示し得る。
 - アメリカ、イタリアを除く世界中の多くの国々がワクチン政策の一環で継続、あるいは過去に実施しており、ワクチン忌避が生じにくい。
- ◇ ただし、大規模ランダム化臨床試験が必要

¹⁷ Nakayama K, Monma S, Fukushima T, Ohru T, Sasaki H. Thorax 2000; 55: 867-869

¹⁸ Nakayama K, Shinkawa M, Ohru T, Hirai H, Sasaki H. Lancet 2002; 360: 135

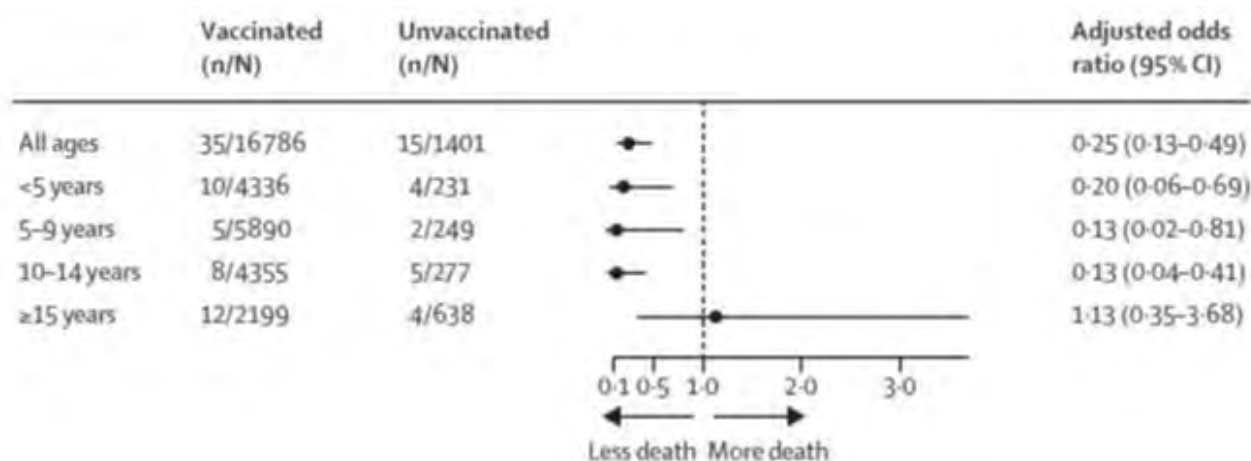
- ハーバード・メディカル・スクール等において、第3相臨床試験で科学的にゴールド・スタンダードな手法である二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が行われ、BCG3回接種がプラセボと比較して新型コロナ発症を9割以上予防することが示された¹⁹。



- IPD-メタ解析で BCG が小児死亡率を 75%抑制していることが 2022 の Lancet Global Health に示された。この新生児期に接種した BCG の死亡抑制効果は 15 歳まで持続している (下図)²⁰。

¹⁹ Faustman DL, Lee A, Hostetter ER, Aristarkhova A, Ng NC, Shpilsky GF, Tran L, Wolfe G, Takahashi H, Dias HF, Braley J, Zheng H, Schoenfeld DA, Kühnreiter WM. Multiple BCG vaccinations for the prevention of COVID-19 and other infectious diseases in type 1 diabetes. Cell Rep Med. 2022 Sep 20;3(9):100728.

²⁰ Martinez L, Cords O, Liu Q, et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Glob Health. 2022 Sep;10(9):e1307-e1316.



- 平時に広く国民に BCG を接種して自然免疫を上げておくことにより、パンデミックが来ても死亡率を下げるができる。
- **マルチユース**: 平時、結核はもちろん死因の第4位である気管支肺炎に対する予防接種に使える。
- **戦略的自律性**: 現在乳児期に接種しているが、ツベルクリン反応陰性者に追加接種して各世代の感染症死を低減する。
- **戦略的不可欠性**: 複数ある BCG 株の中で東京株が最も副作用が少なく予防効果が高いと考えられている。有事の際、パンデミック初期の数か月など、特異的なパンデミックワクチンが開発されるまでの期間、BCG が使える。特に BCG 東京株は日本でしか製造できないため、大量生産すればワクチン外交に使える。

6. 体外式膜型人工肺（ECMO）の小型化・軽量化

重症ウイルス性肺炎を救命し得る日本の秘密兵器

新型コロナではウイルス性肺炎が致命傷となる。細菌性肺炎とは異なり炭酸ガスは溜まらず低酸素血症になるのが特徴である。これに対して人工呼吸器は炭酸ガスを低下させる点で有利だが、著しい低酸素に対して高濃度の酸素を投与するとかえって肺を傷害して酸素化効率を低下させ悪循環に陥ることがある。一方、ECMO を使うと、肺を休ませながら血液を直接酸素化できるため高濃度酸素による肺傷害を回避し救命率を上げることができる。しかし、ECMO は大型で複雑な特殊機器で大学病院規模の ICU を持つ大型病院でないと使い難い現状がある。



人工心肺装置

小型化 ECMO

従来型 ECMO

世界最小・最軽量の次世代型心肺補助（ECMO）システムの開発に成功
 ～革新的性能により治療成績向上を目指す～ 国立循環器病研究センター

https://www.ncvc.go.jp/pr/release/181225_press/

- これに対して国立循環器病研究センターは ECMO の小型化・軽量化に 2018 年に成功した。これは感染症有事の際の危機管理医療機器となり、日本が世界に誇る技術となり得る。本装置は世界最小・最軽量（29×20×26cm、6.6kg）で、簡単に持ち運びができる。4 分以内の迅速な起動が可能（易装着性）で、電源や酸素供給のない場所でも、内臓バッテリーと脱着型酸素ポンプユニットにより 1 時間以上の連続使用もできる（長時間使用可）。このため、救急車での搬送中など院外の緊急装着にも対応できる。
- 将来のパンデミックにおいてウイルス性肺炎による呼吸不全患者が急増すれば大病院の ICU は瞬間に満床となり、普段であれば助けられる人も助けることができなくなる（サージキャパシティ）。一方、ECMO が小型化すれば、空き地に感染症病床を設置することも可能である。小型化 ECMO を大量に国家備蓄しておけば感染症有事の際、国内だけではなく海外にも協力できる。
- **マルチユース**：津波などの災害医療で役立つかもしれない。東日本大震災のとき、津波に

のみこまれ汚い水を飲んで重症の肺炎を起こして死亡した人が数多くいた。いわゆる津波肺である。小型の ECMO を現地に多数持ち込めば、大勢の命を救えるかもしれない。

- **戦略的自律性**：ウイルス性肺炎に対しては人工呼吸器よりも ECMO が重要である。
- **戦略的不可欠性**：日本にしかない技術であるため、次のパンデミックに備えて大量備蓄すべきである。ECMO 外交に使える。

7. 天然痘国産ワクチン LC16m8

大量に備蓄して有事のときに日本の存在感を示すべき。

天然痘は主に飛沫だがエアロゾルでも感染し得るため、その感染力は極めて強い。さらに天然痘に罹患すると、その致死率は 30%、ワクチンを接種していても 10%である。紀元前より人類を苦しめてきたウイルスだった。

WHO は 1967 年からヘンダーソン博士を中心に天然痘撲滅キャンペーンに打って出た。その結果、1977 年のソマリアのケースを最後に世界で 1 例もその発生をみなくなった。1980 年、WHO は天然痘の撲滅を宣言し、人類はこの戦いに勝利した。

その後、各国研究施設に凍結保存されていた天然痘ウイルスは自主的に廃棄され、アメリカの疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) とロシアのベクター研究所に集約された。しかし、一部の国はこの天然痘ウイルスをバイオテロ目的で保有している可能性が指摘されている。

もしも現代社会において天然痘ウイルスが悪意をもってばらまかれたらどうなるだろうか？ 世界の大多数はこのウイルスに対して免疫をもたない。ワクチン接種を受けた者も既に免疫を失っているであろう。よって、再び天然痘患者が発生しパンデミック化したら新型コロナのそれとは比較にならないくらい多くの死者をだし、経済社会も混乱どころではなく一時的に停止するであろう。よって仮に蓋然性が低くても最悪の事態を想定して備えるべきである。

天然痘国産ワクチン LC16m8 は日本の戦略的不可欠性となる

- ✓ 弱毒生ワクチン
- ✓ 組織培養
- ✓ 第 3 世代
- ✓ 副作用は少ない
- ✓ 1 回の接種で十分
- ✓ 1973 年から 1976 年の間、10 万人の乳児に接種し、重篤な副作用は認めなかった。
- ✓ 自衛隊員 3221 人に接種し、重篤な副作用はなし。

- 天然痘ワクチン接種を国民全員に開始するにしてもアレルギーが増えた現在、副作用による死者も一定程度でることが予想される。天然痘バイオテロの蓋然性が高まったとき、実際にテロで使われるまで待つのか、それとも使われる前に接種を済ませておくのか、難しい判断を迫られることになる。
- 2001年の炭疽菌郵便テロが発生した。これを受けてアメリカは天然痘ウイルスを使ったバイオテロを懸念してワクチン接種を2002年12月より開始した。
- 軍関係 590,400人²¹、医療関係者を中心とする一般市民 64,600人、合計 665,000人に天然痘ワクチンが実施された。軍関係では 103/590,400 (17/100,000)、一般市民では 111/64,600(172/100,000)の神経系の有害事象が発生している。軍関係者に対して一般市民においてそのリスクは10倍だ。軍関係では普段から鍛えている若い人が中心だが、後者では18歳から82歳が参加し、中央値が48歳で中高年も多く含まれた。それでも軍関係者で1人、民間人で3人が死亡した。そしてプログラムは頓挫した。
- 日本には天然痘に対する国産ワクチン LC16m8がある。弱毒生ワクチン、組織培養、第3世代、そして副作用は少ない、1回の接種で十分という特徴がある。1973年から1976年の間、10万人の乳児に接種し、重篤な副作用は認めなかった。さらに2002年から2005年の間、自衛隊員で今回初めて接種したものの1529人、過去に接種したものの1692人、合わせて3221人に接種し、重篤な副作用は無かったと報告されている²²。
- しかしアメリカでは軍関係者60万人近くに接種し103人の神経系合併症、1人の死亡をだしており、日本の接種人数が3千人のため、米国製ワクチンに比べ日本製がより安全であるとは言えない。また、軍関係者より民間人の方が10倍副作用のリスクが高いが、アトピー性疾患が増えた現代において日本製 LC16m8が民間人に対してどの程度副作用のリスクがあるかは全く不明である。
- **マルチユース**：M痘などにも有効であるかもしれない。
- **戦略的自律性**：天然痘ウイルスを使ったバイオテロが発生した際、国民の安全安心と社会経済活動を維持するのに不可欠である。
- **戦略的不可欠性**：日本の技術であり、海外製と比較して副作用が少ないとされている。次の天然痘バイオテロに備えて備蓄するべきである。海外で発生した際にはワクチン外交として使える。

²¹ James J Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. JAMA 2005;294(21):2744-50. doi: 10.1001/jama.294.21.2744.

Christine G Casey CG, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. JAMA 2005;294:2734-43. doi: 10.1001/jama.294.21.2734.

Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. JAMA. 2005 Dec 7;294(21):2744-50.

²² Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, Takeuchi T, Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA. 2009 Mar 11;301(10):1025-33. doi: 10.1001/jama.2009.289.

アメリカは天然痘に対する経口治療薬テコビリマットを開発した

テコビリマットはアメリカが天然痘テロを懸念して開発してきた薬物である。35万の化合物から選ばれた薬というから驚きだ²³。米生物医学先端研究開発局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority: BARDA) が投資した薬だ²⁴。そのため米国政府はこの発明において一定の権利を有する。BARDA は、新型コロナパンデミック対策でモデルナ、アストラゼネカ、ファイザーなどの製薬企業に巨額の投資を行い、8カ月という異例の速さでワクチン開発に成功した。これが無ければ今頃世界で数千万の命が奪われていたであろう。テコビリマットはサル痘にも効くため、今回のサル痘感染拡大でもしっかり存在感を示している。

FDA は 2022 年 8 月時点で 13 の品目に動物ルールをあてはめ承認してきた²⁵。今までにソマンやシアン剤の解毒剤、炭疽菌やペストに曝露された場の抗生剤、放射線に被曝した場合の生存率を上げるための薬剤、天然痘治療薬テコビリマットがある^{26,27}。

サルにサル痘ウイルスを静脈注射するとヒトの天然痘と病態が似る。そして 100%死亡する。これに対してサル痘を発症した後、体重あたり 10mg のテコビリマットを経口投与したところ、33 匹中 31 匹 (94%) が生存した。1 日 2 回 14 日間投与すると死亡率を 95%抑制できた。アニマル・ルールでは可能な限り 2 種以上の動物モデルで実施することになっている。そのためウサギの致死量を皮下注射するウサギのモデルも使用した。サル痘と同様の効果を得るには 40mg/kg が必要であった。

サル痘ウイルスを投与すると同時にテコビリマットを投与するとほとんど生存したが、4~5 日遅れると有効性は 83%に低下し、6 日目となると 50%に低下した。しかし、暴露 4 日後であっても 1 日 5~7 回投与すると生存率は 100%となった。

動物実験の用量から人には 600mg を 1 日 2 回投与した。十分な血中濃度を得られ、副作用も無かった。

8. CRISPER/Cas9 でゲノム編集したブタ臓器の異種移植 爆破テロにより大量熱傷者が発生した際、使用できるかもしれない

²³ Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):44-53.

²⁴ この発明は、生物医学先端研究開発局 (BARDA) により与えられた契約番号: HHSO100201100001C の下、米国政府支援によりなされた。米国政府はこの発明において一定の権利を有する。

²⁵ Animal Rule Approvals. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approval/s/animal-rule-approval#:~:text=The%20regulations%20commonly%20known%20as,effectiveness%20of%20drugs%20or%20biological>

²⁶ Jordan R, et al. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses* 2010, 2, 2409-2435

²⁷ <https://www.fda.gov/media/150191/download>

CRI SPER-CAS9 の発見により複数の遺伝子を同時に除去（ノックアウト）したり、ゲノムの狙った場所に正確に遺伝子挿入（ノックイン）したりできるようになった。ブタの細胞上に発現されている抗原 galactose-alpha-1, 3-galactose、通称アルファギャルが超急性拒絶反応、すなわちブタの臓器をヒトに移植した際 48 時間以内に発生する激しい免疫反応の引き金であることが判っている。そこでアルファギャル遺伝子である GGTA1 をブタ胎児の細胞ゲノムからノックアウトして、ブタの卵のゲノムとこの編集したゲノムを交換し、ブタの子宮に戻した。遺伝子編集を、雄と雌それぞれに 1 回実施し、この雄雌からブタが生まれれば、あとは遺伝子編集を加える必要はない。そのあとはただブタの世代を重ねて増やすだけでよいことになる。一旦異種移植に適したブタを開発できれば、それ以降はブタを繁殖させるだけなので、費用が大してかからない。この技術を用いた異種臓器移植の利益率は極めて高いものになるであろう。

- α Gal をノックアウトしたブタから得た腎臓を脳死患者 2 人に移植したところ少なくとも 5 4 時間は拒絶反応なく腎機能も回復したことが報告された²⁸。CRI SPR/Cas9 を用いてブタ細胞の α Gal, Neu5GC, SDA をノックアウトすることにより人の抗体の接着を激減することができる。よってこの 3 つの遺伝子を欠いたブタ (TKO pigs) は異種移植の良いドナーとなり得ることが示された。
- アルファギャルとそれ以外のヒトの免疫を惹起する 2 つの遺伝子、そして成長ホルモン受容体の 4 つのブタ遺伝子をノックアウトし、逆に補体反応、凝固反応、炎症反応を抑える 6 つのヒト遺伝子をノックイン、つまり全部で 10 の遺伝子編集を加えたブタを開発し、心筋症による末期心不全患者に移植した。ブタの心臓移植を受けた患者は 2 カ月生存したが、突然心不全に至り死亡した²⁹。ブタのサイトメガロウイルスを術後 20 日に血液中に検知したが、この感染が移植した心臓の機能不全を起こしたのか否かは判っていない。
- 課題 1. ブタのゲノムに潜むレトロウイルスなどが移植した際ヒトの細胞に感染して余病を引き起こすのではないかと？ ⇨ eGenesis は 62 のこのような遺伝子をゲノム編集でノックアウトしたと報告している³⁰。臨床応用例が少ないので本当にボトルネックになるか否かは不明である。
- 課題 2. 移植後臓器はどのくらいの期間機能し得るか？ ⇨ ブタの臓器をサルに移植し

²⁸ Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 May 19; 386(20):1889-1898.

²⁹ Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 Jul 7; 387(1):35-44.

³⁰ Church G. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). Science. 2015 Nov 27; 350(6264):1101-4. doi: 10.1126/science.aad1191. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26456528.

- て、免疫抑制剤を併用しつつ様子をみたところ 6~7 割のサルは 1 年以上生存している³¹。
- 課題 3：本技術はヒトの生殖細胞に遺伝子操作を加えるものではないものの、そのリスクとベネフィットを国民に十分に説明した上で倫理的コンセンサスを醸成する必要がある。
 - 現状：アメリカでは、2021 から 2022 年にかけて CRI SPER/CAS9 によるブタの臓器をヒトに移植する異種移植が脳死患者ないし末期心不全患者に実施され成功した。
 - 近未来 1：サルが 3 年以上生存するようであれば、ドナーのいない臓器待ち患者に対して臨床試験が実施されるであろう。日本では透析医療に取って代わるかもしれない。
 - 近未来 2：移植臓器として、心臓、腎臓だけではなく、肝臓、肺、網膜、膵臓ランゲルハンス島（インスリン）、皮膚が考えられる。
 - マルチユース：日本で爆破テロが発生すれば爆傷後の熱傷で命を落とすケースが多発する。このような場合に皮膚の異種移植を実施すれば、多くの命を助けられるかもしれない。
 - 経済安全保障上の懸念：臨床試験により明らかにヒトの救命確率が上がることがエビデンスとして示されれば、2 兆 4 千億円でコロナワクチンをかっただと同様に、日本国民の命と健康を守るためにこの CRI SPER/Cas9 を使った異種移植を海外に依存することになる。

V. 重要新技術の創生を支えるエコシステム

1. AI を使ったドラッグ・リポジショニングの加速化

日本の強みである低分子薬開発を AI でサポートせよ！

製薬業界では「新薬開発（創薬）は千億円などの巨額の費用と 10 年程の時間がかかり、しかも成功確率が万に 1 つといった具合でハイリスク、ハイリターン」とされている。AI を使えば、論文などで得た化合物の構造式データをもとにその一部を改変した新しい化合物を仮想的に作り出し、活性化を予測し、それを化合物ライブラリに加えることができる。このようにしてバーチャル化合物ライブラリを充実させれば、より多くの化合物を対象にスクリーニングを行えるようになる。その結果、コスト、時間、人材の大幅削減が実現する。

- 治療薬について、健康危機が発生して病原体が判明し、それが新型コロナのような新興感染症であった場合、ゼロから創薬し、治験を経て社会実装するまでには時間を要する。し

³¹ Kawai T. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. Am J Transplant. 2022 Jan; 22(1): 46-57 + 河合教授インタビュー
Reardon S. Will pigs solve the organ crisis? The future of animal-to-human transplants. Nature. 2022 Nov; 611(7937): 654-656.

たがって初動では、いかに既存薬の転用、すなわちドラッグ・リポジショニングを加速化し、緊急使用許可を得られるかが勝負となる。安全で有効な治療薬の探索を加速化するのが、ハイ・スループット・スクリーニング(HTS)と呼ばれる技術である。多くの日本企業が HTS の精度向上を競っている。

- HTS に関しては、日本企業が競って人工知能 (artificial intelligence: AI) 創薬技術を発展させている。たとえば NEC は欧州ワクチンイニシアチブやオスロ大学病院などと研究コンソーシアムを形成し、NEC の AI を用いたワクチン設計技術を提供している³²。さらに日本発の創薬ソリューションプロバイダーである Axcellead Drug Discovery Partners 株式会社 (神奈川県藤沢市) は日立と協業し、武田薬品工業から継承した過去 30 年分、150 万以上の質の高い化合物ライブラリを基盤に、標的探索、候補化合物の創出、創薬プロセスの工業化などを支援している。
- 政府が医療 DX を推進するとともに、化合物の統合プラットフォームを平時から形成し、それを日本の HTS 技術で支えることで、医薬品のリポジショニングを加速化できる。そうして「日本版 RECOVERY」の基盤を実現できれば、次のパンデミックにおいて、国民がいち早く安全で有効な治療薬にアクセスすることが期待できる。またこの基盤ができればリポジショニングと並行して、mRNA 原薬の配列設計を迅速に進め、中長期的に活用できる治療薬の創薬にも役立つ。
- 新型コロナの治療薬開発においても、既に使われている薬 (既存薬) を対象に「新型コロナによる肺炎症状を改善するものがないかどうか」が AI を使って短時間にかつ論理的に探索され、新型コロナの薬として使われるようになった実例がある。関節リウマチやアトピー性皮膚炎の治療薬として使われる「バリシチニブ Baricitinib」という薬だ。きっかけは AI による新薬開発を手掛けるイギリスのベンチャー企業ベネボレント AI 社が新型コロナでおきる炎症や免疫反応の経路図を使って、炎症に関与する酵素 (キナーゼ) の機能を阻害する薬剤を AI で探索し、バリシチニブを突き止めたことにある³³。この論文が公開されたのは 2020 年 2 月 4 日のことであった。日本ではまだダイヤモンド・プリンセス号が横浜港に接岸していない段階であった。
- バリシチニブの製造販売元であるイーライリリー社とベネボレント AI 社との関係は定かではない。しかし、イーライリリー社はベネボレント AI 社の論文発表後に臨床試験 (国際共同第 3 相試験) を実施し、新型コロナの治療薬として実際に使えることを確認した。そして 2021 年 4 月にバリシチニブは「新型コロナによる肺炎 (酸素吸入を要する場合)」に使える薬として承認されるに至った。
- 製薬業界では「新薬開発 (創薬) はハイリスク、ハイリターン」とされている。その理由

³² NEC、2022 年 4 月 8 日付「NEC と CEPI、最先端 AI を活用し広範なベータコロナウイルス属に対応する次世代ワクチンの開発を開始」

³³ Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): e30-e31.

は次の3点に集約されている。第一に研究開発がうまくいって発売にまでこぎつける可能性がわずか3万分の1ほどしかない。第二に、一貫した研究開発には1,000億円を超える莫大なコストがかかる。第三に、順調に進んでも、研究開始から販売開始に至るまで10～20年の歳月を要する。

- つまり、大半は莫大な予算をつぎ込んだにもかかわらず、どこかで断念せざるを得ない事態に陥り、大損をすることになるのだ。ただし、3万分の1という宝くじのような確率を潜り抜け「患者が多いのによい薬がなかった病気」の新薬を売り出せた場合の利益は大きい。たとえば2019年に世界で最も売れた医薬品はアメリカのアッヴィ社が開発した自己免疫疾患治療薬（抗TNFアルファ抗体、ヒュムラ）で、売り上げはたった1年で268億5100万ドル（約2兆8731億円）に上ったという。
- ハイリスクゆえに、一部の大手製薬企業を除き、一から新薬を開発するのは難しいとされてきた。だが、2012年頃から風向きが変わってきた。「AIを利用すれば創薬プロセスを効率化でき、時間、コスト、人材など大幅に削減できるのではないか」と考えられるようになったのである。
- 最も注目されているのはコンピュータという仮想空間内で新たな化合物を生成できる点である。論文などで得た化合物の構造式データをもとにその一部を改変した新しい化合物を仮想的に作り出し、それを化合物ライブラリに加えることができる。SMILES記法は1980年代に登場したもので、コンピュータ内で構造式を扱い、化学データベースの構築や化合物の活性化を予想させる「ケモインフォマティクス」という分野を発展させた。まず大量の化合物の構造式をSMILES記法であらわしたデータを読み込む。AIはcccが来ると次へ何がくる確率が高いかといった規則性を学んでいく。そのうえで、乱数を使って規則性をごくわずかだけ崩す処理を行わせる。するとコンピュータ内で新しい文字列が生まれ、それを新規の化合物とみなすことができる。このようにしてバーチャル化合物ライブラリを充実させれば、より多くの化合物を対象にスクリーニングを行えるようになる。その結果、コスト、時間、人材の大幅削減が実現する。
- たとえばアメリカのベンチャー企業、インシリコ・メディシン社は「独自のAI技術を使って生体内のキナーゼという酵素を標的としたリード化合物候補をわずか46日で複数得た」と報告している。従来のスクリーニングに比べ、実に15倍も速いスピードだという。
- AIが役立つものとして、1) 特許情報や先行文献の調査、2) ドラッグ・リポジショニング、3) 合成経路探索、4) 薬理試験、5) バイオマーカー探索などが挙げられる。インシリコ・メディシン社は特発性肺線維症という病気を対象にAI創薬を進めており2021年11月にマイクロドーズ試験に入っている。日本においても第日本住友製薬がイギリスのエクセンシア社とともにAI創薬を進めている。
- **マルチユース**：パンデミック医薬だけでなく、他の慢性疾患に対してもAIを使ったドラッグ・リポジショニングの加速化により新しい治療薬は既存薬の適応拡大が望める。
- **戦略的自律性**：日本は低分子医薬の開発に強みがあると言われている。

- **戦略的不可欠性**：低分子化合物は経口薬として使える。抗体医薬などバイオ医薬品では後れをとったものの、日本は多種多様な経口薬を開発・販売してきた。

2. モデルナ

モデルナ本社と工場を訪れ見えてきたこととは？

- モデルナは、2010年にハーバード大学の生化学者デリック・ロッシ博士によって、ボストンで創業された。ロッシ博士は、カリコ博士の2005年の論文を読んで、即座に「これはノーベル賞に値する」と直感したと言う。
- ロッシ博士はカリコ博士と同じく、早くから mRNA の医療への応用を考えており、MIT（マサチューセッツ工科大学）のロバート・ランガー博士を引き入れて研究を開始しながら、資金集めに奔走した。クラウドファンディングの技法を用いたが、資金集めと経営に大きな貢献をしたのは、フランスから CEO として招いたビジネスマンのステファン・バンセル氏だった。
- モデルナのステファン・バンセル CEO に、なぜ驚異的なスピードでワクチンを開発できたか尋ねた。その背景についてバンセル CEO は「我々は10年間、mRNA ワクチンの開発に30億ドルを投資し、治験に進んだワクチン候補が9個あり、しかも自社工場を建設済みだった」と答えた。30億ドルは、新型コロナウイルスが発生した2019年12月時点のレートで換算すれば約3,300億円である。
- モデルナは米国政府の支援を受けたことが知られている。しかし BARDA（米国生物学医学先端研究開発機構）や DARPA（国防高等研究計画局）、NIH（国立衛生研究所）の支援についてモデルナ幹部に聞いてみたところ、「政府とは純粹に研究についてのコラボレーションであり、支援もプロジェクトごと」ということだった。トランプ政権から巨額の支援を得るのもコロナ後のことである。
- mRNA ワクチンによる医薬品のリープフロッグを信じ、モデルナに10年間の研究開発資金を拠出してきたのは VC（ベンチャーキャピタル）だった。
- モデルナは、Flagship Pioneering という VC が、いわば技術、カネ、人を「合成」して組成した会社だった。ハーバード・メディカル・スクールのデリック・ロッシ博士が研究していた mRNA という技術シーズを基に、社会実装のインパクト（What if... /It turns out...）を考え抜き、資金と経営者を投入して立ち上げられた。モデルナはもともと Flagship Pioneering におけるライフサイエンスに関する18番目のプロジェクト、つまり「LS18」として生まれたプロジェクトであった。Flagship の CEO であるヌパール・アフエヤンは、モデルナのようなスタートアップになる可能性のあるアイデアを100個ほど頭に描いて、そこから試行錯誤して淘汰を繰り返していった結果、モデルナが残った、と語っている。アフエヤンは、当時フランスの診断用医薬品メーカー大手 bioMérieux（ビオメリュー）の経営者であったステファン・バンセルを一本釣りしモデルナの経営者に迎え入れ

た。

- 経営者とともに重要なのがグロースキャピタル（資金）である。モデルナはグロースキャピタルを集め続けることに成功した。その後 Flagship によるインキュベーションのあと、モデルナには、ファミリー・オフィスと呼ばれる資産家一族の資産運用会社、フィデリティなど機関投資家からの投資が集まり、これがモデルナの成長を支えた。
- モデルナの資金調達の推移についてまとめた下図を見ると、2020 年までに調達した資金のうち DARPA など政府系ファンディングエージェンシーからの拠出はわずかであり、VC や製薬企業、機関投資家からのグロースキャピタルがモデルナの成長を支えてきたことがよくわかる。

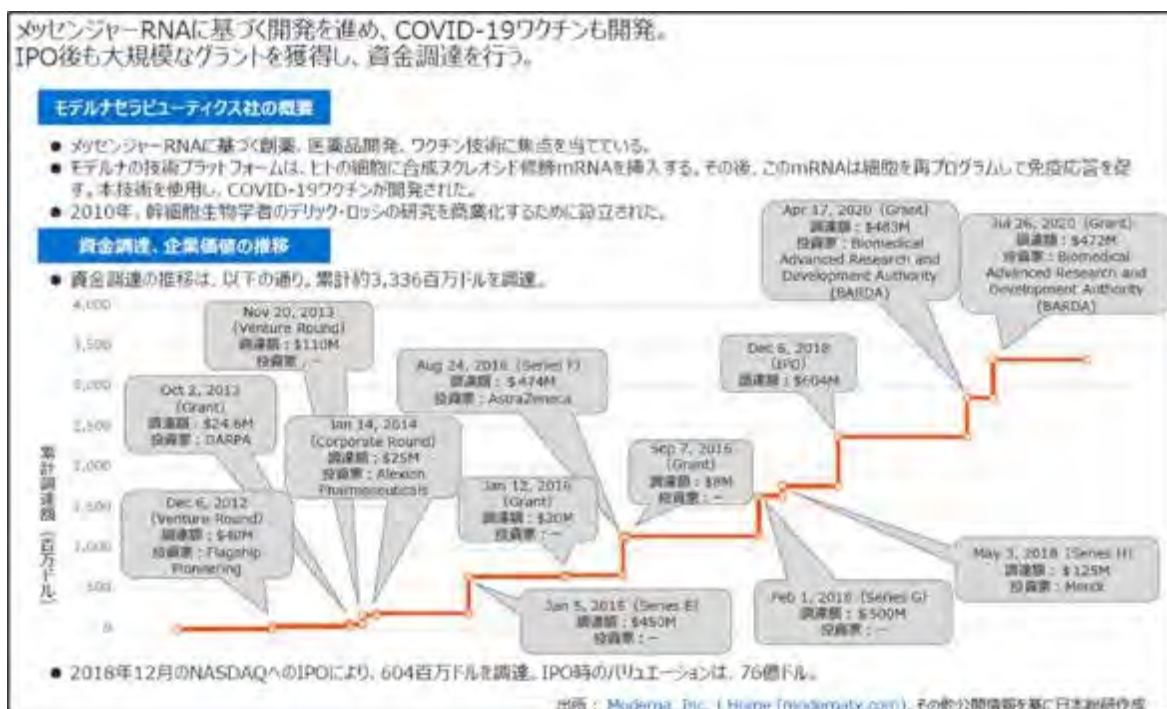


図 1. モデルナの資金調達の推移

出典：日本総合研究所リサーチ・コンサルティング部門ヘルスケア・事業創造グループ（2022年2月）「経済産業省令和3年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業（バイオコミュニティ形成に向けたベンチャーエコシステムの醸成に関する調査）調査報告書（公表版）」

- モデルナは” Invest forward” そして” first learning” という考え方を大切にしながら、リスクをとって研究開発に投資を重ねてきた。大きな勝負になったのが mRNA ワクチンの自社工場を建設するという 2016 年の意思決定である。ボストン近郊の Norwood にあったポラロイド社の工場跡地に、思い切って自社工場を建てた。もちろんまだ mRNA ワクチンは製品化できておらず、ようやく治験の第 1 相試験が始められたところだった。しかしモデ

ルナの経営陣とそれを支えた VC たちは、mRNA ワクチンというプラットフォーム技術に大きな可能性を感じていた。

- そして、それは投資家だけではなかった。mRNA ワクチンには NIH の感染症分野の研究拠点機関である NIAID（国立アレルギー感染症研究所）も関心を高く持っていた。NIAID はモデルナとともにジカ熱ワクチンの研究開発を進め、2019 年秋には NIAID ワクチン研究センター（VRC）副所長のバーニー・グラハムがモデルナの新工場を訪問していた。その数週間後、フランスで休暇を過ごしていたバンセル CEO は武漢における新型コロナについての報道に接する。それからすぐバンセル CEO はグラハム副所長にメールを送っている。
- こうしてモデルナのコロナワクチン開発は始まった。それから数か月後、バンセル CEO はトランプ大統領と面会し、ワクチン開発に成功した暁には 60 億ドルで政府が買い上げるという契約を取り付ける。こうしてモデルナの mRNA ワクチンは驚異的なスピードで社会実装された。ただし、VC の潤沢なリスクマネーと、ボストンのライフサイエンス・エコシステムがなければ、モデルナはそもそも存在すらしていなかった。10 年間、30 億ドルもの巨額の研究開発を続けることは到底、不可能であったろう。

3. ボストンはライフサイエンスのメッカ

ボストンの医療は日本の 30 年先をいっている

- ハーバード大学医学校やマサチューセッツ工科大学（MIT）といった世界トップクラスの大学が近接している。
- 新しい医療を試す場がある
 - マサチューセッツ総合病院
 - ブリガムウイメン病院（移植、産科）
 - ボストン小児病院
 - ダナ・ファーバー癌研究所
 - ジョスリン・ダイアベテス
 - マックリーン病院（精神科）
 - スポールディングリハビリテーション病院
 - デーコネス病院
 - ベスイスラエル病院
 - マサチューセッツ・アイ&アイ
 - スケペンズ・アイ研究所
- そのボストンは、バイオテック系スタートアップがもっとも IPO（上場）し、またバイオテックの特許数でも他を圧倒するエコシステムに進化を遂げた。医学研究者にとって主要な

研究資金である NIH による資金拠出でもボストンは 5, 654 件、総額 33 億ドル (2020 年) と米国トップの地域である。特筆すべきは VC による投資額であり、その金額は過去 10 年ほどで右肩上がりに増え 2020 年に 167 億ドル (約 2 兆円) に達した。集計方法によりばらつきがあるものの日本国内の VC による投資額が 5, 000–8, 000 億円程度 (2020 年) なので、ボストン地域だけで、その倍、資金を引き寄せている。

- ボストン地域とひとくくりにされるが、正確に言えば、ボストンからチャールズ・リバーを西に渡ったケンブリッジのケンドール・スクエアが、イノベーションの震源地である。ここにはグローバル製薬会社トップ 20 社のうち半数以上が拠点を置いている。ケンブリッジの西の方にはハーバード大学があるものの、チャールズ・リバー沿いのケンドール・スクエアは 1970 年代まで、さびれた工業地帯だった。それが変わり始めるのは 1980 年代。安く広大な土地に目を付けた MIT の分子生物学者 Philip Sharp 教授 が、1978 年、遺伝子工学を活用して神経疾患の克服を目指すべくバイオテクノロジー企業 Biogen 社を設立してからのことである。さらに 1981 年には Genzyme 社が設立され、バイオテック企業の草分けとなった Biogen と Genzyme の二社が牽引する形で、ケンドール・スクエアに注目が集まり始める。
- それから MIT やハーバード大学などの研究者を中心にバイオテックが次々と創設され、企業と大学の共同研究も進んでいく。
- 2002 年にはスイス・ノバルティス社がケンドール・スクエアにバイオメディカル研究の拠点、NIBR (The Novartis Institutes for BioMedical Research) を設立する。グローバル製薬企業大手による初の拠点設置であった。
- 大きな転機になったのは 2008 年、デバル・パトリック・マサチューセッツ州知事 (当時) が掲げた「ライフサイエンス・イニシアティブ」であった。州としてライフサイエンス分野に 10 年間にわたって 10 億ドルを拠出する計画を法制化し、研究支援、インフラ整備、企業誘致を三本柱とした。ボストンでインタビューした起業家によれば、これが「(ライフサイエンス) 産業への政治的なシグナル」となった。
- これ以降、有望なスタートアップを他社に先駆けて獲得すべく、ケンドール・スクエアへのビッグファーマの進出が相次ぐ。2013 年には Johnson & Johnson がイノベーションセンター JPOD を設立し、2016 年にはファイザーが治療イノベーションセンター (Centers for Therapeutic Innovation: CTI) をケンドール・スクエアに移設した。ボストンは、ビッグファーマの” drug hunt” (ファイザー社幹部) において最前線の場所となった。
- ボストンの強みは、こうした VC の資金やビッグファーマへのアクセスのみならず、仮説を実験室で検証する proof of concept、前臨床試験、臨床試験、そして上市=商業化のため必要な食品医薬品局 (FDA) への承認申請、さらには特許申請など、社会実装に必要なあらゆるオペレーションについて、プロフェッショナルな支援が受けられることである。また FDA の方も、こうした産業側の動向を踏まえて医薬品や医療機器の新しいカテゴリーを設定するなど、産業と規制当局との対話も活発である。

- このようなボストンのエコシステムそのものが convening power となり、ライフサイエンス分野の起業家はボストンを目指す。大きなライフサイエンス・エコシステムで好循環がうまれている。

4. スタートアップーLabCentral /BioLabs

ベンチャー企業を育むボストンのエコシステムとは？

- ボストンではライフサイエンスと社会実装の距離が近い。大学の医学研究者は NIH の競争的な研究資金や、業績としてのトップジャーナルへの掲載のみならず、特許取得を常に考えている。儲かる特許の積み重ねは巨額のペテント料（特許収入）として自らの研究のみならず、所属する研究施設の充実にもつながる。また MGH など医療機関の方でも、教授陣の特許取得や事業化を奨励し、また支援体制も充実している。そうした環境をめざし、若手の研究者がトップジャーナルに掲載された論文を手し、次から次へと台頭していく。資金が獲得できなければ、教授職であっても安泰ではない。厳しい世界である。
- こうしたエコシステムに飛び込むには、研究のための実験室（ラボ）が必要になる。実験台（ベンチ）での実験の積み重ねがなければ、よい研究は生まれない。しかし実験室を整備するには資金がかかる。バイオテック系スタートアップの参入を促進するため、共同利用ラボの間貸しを始め、いま注目を集めているのが LabCentral (<https://labcentral.org/>) である。
- 2009 年、ドイツ出身の医師、ヨハネス・フルハーフはボストンで共同利用ラボ（co-working labs）事業 BioLabs (<https://www.biolabs.io/>) を創業する。これはボストン州知事が注力する「ライフサイエンス・イニシアティブ」が立ち上がり始めた時期と重なった。フルハーフ CEO はライフサイエンス・イニシアティブから 500 万ドルの拠出を受け、2013 年から非営利 NPO の共同利用ラボ事業としてケンドール・スクエアで LabCentral を開始した。
- 2021 年時点で、LabCentral を利用してきたスタートアップは約 180 社、そのうち 18 社が IPO（上場）を果たし、各社合計で 91 の特許を取得した。スタートアップが入居して医薬品の候補を臨床試験に進めるまでの平均年数は 4.3 年となっている。マサチューセッツ州において 4,600 人以上の雇用をもたらしてきた。
- こうした LabCentral の実績にメガファーマも高い関心を示している。前述したファイザーの CTI は、LabCentral の隣のビルに拠点を移設した。さらに、事業拡大し社員数が増えて手狭になった LabCentral 入居のスタートアップ（最大 10 人ほど）を相手に、次のステージとして中規模（最大 30 人ほど）の共同利用ラボを LabCentral とともに運営している。
- さらに武田薬品工業、アステラス製薬、J&J、ロシュ、ノバルティスなどのビッグファーマに加え、MIT やハーバード・メディカル・スクール等とも提携している。LabCentral での

成功をもとに BioLabs はニューヨーク、ロサンゼルス、サンディエゴなど全米 10 か所以上、さらにパリやドイツなど世界にも拠点を拡大している。

- LabCentral /BioLabs は、それ自体がボストンのライフサイエンス・エコシステムの縮図になっている。FDA 承認申請や、上場や事業売却などエグジットについてアドバイスを得られるほか、横のテナントとコミュニケーションをはかることもできる。VC にとっても、まとめて多数の有望なスタートアップにコンタクトすることができ重宝されている。
- 日本政府はスタートアップ支援のため、国内に国際的なスタートアップ・キャンパスを整備する方針である。ただしテナントが入れる施設を輸入すればよいわけではなく、サイエンスのシーズから、VC や大手製薬企業などとの交流も含め、社会実装までつなげるための成長支援こそが重要である。
- スタートアップ・キャンパスとして、LabCentral /BioLabs の東京への誘致を検討してはどうか。フランス、ドイツに続く海外拠点となる。
- ボストンでモデルナ、ファイザーなどメガファーマの幹部にインタビューしたところ、日本のライフサイエンス・スタートアップに足りないものとして多く指摘されたのは、起業家人材、リスクをとって挑戦するマインドセット、そして、VC の資金であった。このほか成功を称賛するカルチャーを指摘する声もあった。他方で、日本のサイエンスの水準の高さは皆、評価していた。
- フルハーフ CEO に東京進出の可能性を聞いたところ、以下の条件がクリアされるのであれば是非、前向きに検討したい、ということであった。
- スタートアップ育成には時間がかかる。技術のシーズの社会実装と、その成功確率を上げるため、よい環境を整備する必要がある。5-10 年間は政府の伴走支援が望ましい。
- 予算は約 15-20 million USD
- マサチューセッツ州はまさに 10 年間で 10 億ドルをかけてライフサイエンス・イニシアティブを育成すると宣言し、BioLabs とともに LabCentral を立ち上げてくれた。マサチューセッツ州政府高官は LabCentral を「最高の投資だった」と評価してくれた。結果的に 10 年間、ライフサイエンス・イニシアティブによってスタートアップは指数関数的な成長を遂げた。
- 武田薬品工業やアステラス製薬とはよく連携できており、私のこともよくご存じである。両社とも LabCentral に支援をいただいている。東京でも各社と連携しつつ、スタートアップ起業家の活躍する姿を見ていただけるのではないか。

VI. 医薬品開発では社会実装の前に臨床試験という壁がある

1. ハーバード・メディカル・スクール関連病院群：ライフサイエンス技

術開発のメッカ

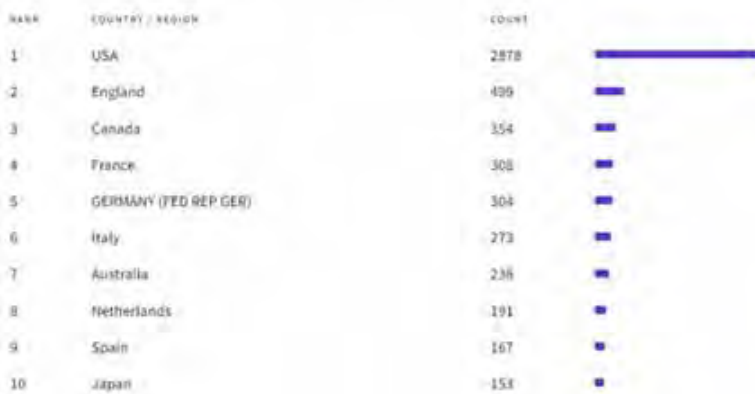
メディカル・エリアに広がる病院群：ボストンの強さはシーズの発見だけではなく、その安全性と有効性を臨床試験で証明し、社会実装できる実力がある点である。

- Longwood medical area ではハーバード・メディカル・スクール(HMS)を中心に世界トップクラスの病院群が集中している。しかも、ここで多くの現代医療が生み出されてきた。Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)では戦後ボストン小児病院の病理医であったシドニー・ファーバー博士が抗がん剤を開発し癌の化学療法を牽引してきた。昔不治の病であった小児急性リンパ性白血病は現在では9割以上が完治する。Brigham Women's hospital (BWH)では世界ではじめて腎臓移植が実施された。これが骨髄移植や心臓移植など横展開された。マサチューセッツ総合病院 (MGH) ではエーテルを使って初めて全身麻酔のもと頸部リンパ節郭清が行われた。挙げればきりが無い。
- HMS を正面にみて左手にはハーバード公衆衛生大学院 (HSPH) がある。HMS で開発された医薬品のシーズが HSPH でデザインされた臨床試験を通して HMS 関連病院において科学的に検証され次々と社会実装されていく。ボストンの強さはこの点にあると私は考える。
- そして HMS と HSPH の間にあるコンウェイ図書館の最上階には New England Journal of Medicine (N Engl J Med)の編集室がある。N Engl J Med はイギリスの Lancet 誌と並び医学系雑誌の最高峰である。その理由は引用件数が多いだけではなく、この雑誌には各国の診療ガイドラインを変えうる臨床試験の結果＝科学的エビデンスが掲載される。Nature や Science が先端科学のシーズの発見が掲載されるとしたら、N Engl J Med はそのシーズが本当に人々の健康に役立つことを科学的に証明する役割がある。よって、この雑誌を HMS と HSPH が保持しているということは世界の医療をハーバード大学が評価しコントロールしているといっても過言ではない。
- 最近3年間の N Engl J Med への掲載はアメリカが突出しており、ヨーロッパの国々が続く。日本も欧米以外の国ではトップ、全体の10位に食い込んでいる。

Contributions by country/region

Export

Countries or Regions that have contributed the most papers to the journal in the most recent three-year period. [Learn more](#)



- 研究機関別にみるとハーバード大学を筆頭にカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）を含むカリフォルニア州立大学群が続き、マサチューセッツ総合病院(MGH)やブリガムウイメンズ病院(BWH)もハーバード大学に所属していることが多いが、独立して上位に位置している。ということは、日本全体でジョンズホプキンス大学あるいはテキサス大学系と同等で、ハーバードという1つの大学の足元にも及んでいない。

Contributions by organizations

Export

Organizations that have contributed the most papers to the journal in the most recent three-year period. [Learn more](#)



2. マスジェネラル・ブリガム³⁴

巨大ライフサイエンス企業体としての大学関連病院：投資と研究費、ライセンス収入、治験で年間数千億以上の支援収入を得ている。

- 日本の私立医科大学病院の収入は主に診療報酬である。一方、ボストンの Harvard Medical School (HMS) の関連病院（私立）は診療報酬をあてにしていない。何故なら、新しい医療を創生することによる収入が桁違いに大きいからである。
 - ✓ 毎年 650 の新規発見がある
 - ✓ 多数の center of excellence：過去 2 年間で US\$155 以上の投資を受ける
 - ✓ 広い範囲の臨床医学のリーダーがいる
 - ✓ 極めて価値の高いデータと洞察力がある：臨床データと組み合わせた DNA、病理、血清、尿検体などをストックしている
 - ✓ ニーズの高い領域に強みがある
 - ✓ ライセンス収入：US\$10M 以上は 13 件、US\$100M 以上は 6 件
 - ✓ 452 の研究室および臨床医学講座がある
 - ✓ 7 千人を超える主任研究者がいる
 - ✓ 2022 年度、US2.3B を研究に使った
 - ✓ 15 のベンチャー企業を院内に持ち、15 が独立していき、US\$18B の投資価値を生んだ
- 2020 年ベンチャーキャピタルから \$16.7 Billion の投資を受けており、NIH からのグラントも 5,654 件、合計 \$3.3 Billion にのぼるなど、そちらかの収入の方が桁違いに巨額だからである。さらにバイオテック・カンパニーの新規上場（IPO）件数、パテント件数も全米 1 位である。
- HMS 関連病院である例えば MGH-BWH では年間 \$2.3 Billion の研究費が投じられ、Cleveland clinic の 7 倍にあたる。研究者が何か新しいシーズを発見し、そのライセンス収入が大学に入る。マスジェネラル・ブリガム病院の 2017 年から 2021 年のライセンス収入は 165 million USD で、ハーバード大学の 70 million USD、マサチューセッツ工科大学の 54 million USD、ボストン小児病院の 53 million USD を大きく上回っていた。また 2,700 の臨床試験が今同時に走っており、製薬会社からの治験収入も大きい。

ブリガム病院は 1954 年 12 月 23 日に世界初の臓器移植（腎臓）が行われたことでも有名である。腎移植をはじめて成功させた Joseph E. Murray 医師は、その後骨髄移植を成功させた E. Donnall Thomas 博士とともに 1990 年にノーベル生理・医学賞を受賞した。

³⁴ <https://www.massgeneralbrigham.org/>

3. 臨床研究ネットワーク（英国）

国民皆保険と医療 DX を生かして臨床試験のネットワークを構築すべし。

2022年1月31日、イギリス臨床研究ネットワークのメディカルディレクターであるニック・ホルモワン教授から英国の臨床研究ネットワークについてインタビューを行った。教授は、新型コロナウイルスのパンデミックに対する NIHR の協調的対応を調整する上で主導的な役割を果たし、100 の最も重要な新型コロナ研究を特定して実行に移すための緊急公衆衛生グループの議長を務めた。研究を行い、この新たな病気に関する 19 の研究に 5,000 万ポンド以上が投資された LongCOVID アワードスキームを主導している。

問い：英国は大規模なランダム化臨床試験を複数並行して新型コロナウイルスが世界中に広がりだした 2020 年 3 月には開始し、5 月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステロイドが 30%以上減らす」ことを発表しました。このパンデミック初期の結果で極めて多くの命が救われたと思います。当時イギリスの病院はコロナ禍で混乱していたと思いますが、研究を支えた立場で成功の秘訣は何だったのでしょうか？

回答：2020 年 3 月中旬に緊急で対策グループが立ち上がり、私が責任者に任命されました。重要な臨床研究を選択するために、平時は 3 カ月に 1 回の会議を週に 3 回、最前線で働く医師にも参加してもらうため夜間に開催しました。1650 の臨床研究のアイデアから 101 の試験を選びました。落選した研究者からは不評を買いましたが、リカバリー試験を実施することができました。数千人から数万人の多人数を登録するために、1 か月およそ 200 万ポンドの経費をつぎ込み、大量の人的リソースも投入しました。実施にはかなりの経費がかかりましたが、仰っていただいたように、無数の命を救うことができ、これからも救い続けます。

- リカバリー試験とはオックスフォード大学が核となって実施された多施設共同プラットフォーム型ランダム化標準治療比較試験で、上記デキサメタゾン剤だけではなく、コルヒチン、アスピリン 275、回復者血清、トキシツマブ、デキサメタゾン、アジスロマイシン、ヒドロクロロキン、カレトラなどの治療群を同時に走らせ、標準治療群と比較した点注目に値する。しかも各群数千人規模だ。
- 英国オックスフォード大学の研究チーム RECOVERY は大規模なランダム化臨床試験を複数並行して 3 月には開始し、5 月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステ

ロイドが 30%以上減らす」ことを発表した³⁵。ステロイド剤はどこの国の病院の薬品棚にもある古典的で安価な薬剤であり、注射だけではなく、経口薬もある。この科学的エビデンスは世界中の大勢の命を救った。

- 同じく英国、インペリアル・カレッジの研究チーム REMAP-CAP は「抗インターロイキン6受容体薬が ICU に入院する重症患者の死亡率を軽減する」ことをランダム化比較試験で証明した。PEINCEPLE 試験では吸入ステロイドが症状改善までに必要な日数を短縮することを示した。さらにオックスフォード/アストラゼネカワクチンの効果を早期に検証し、世界の新型コロナ患者発生を予防した。
- 英国の新型コロナによる死者数は 2022 年 1 月 25 日時点で 15 万人を超えている。人口比でみると米国と同程度の死亡率である。しかし英国は新型コロナで医療現場は混乱する中、科学の王道であるランダム化臨床試験 (randomized clinical trial [RCT]) 1 アーム数千人、全体で 1 万人を超える規模でやり切り、今も継続している。特にデキサメタゾンとこの国、どこの病院にも置いてあるステロイド剤を低用量 10 日間使用することにより人工呼吸器を必要とする重症患者の死亡率を 30%以上減ずることを証明した。英国では 175 の病院 (NHS) と、11,500 を超える患者がリカバリー試験に参加した (2021 年 2 月時点で 37,000 人を越えた)。この人数は、この時期の英国における新型コロナ患者の 15%に該当する。
- これは米国も成し得なかったことである。決して米国医学界が努力を怠ったわけではない。多くの多施設共同研究がすぐさま研究計画書を作成し、研究費を獲得し、倫理委員会の承認を得て患者登録を開始した。研究費は Operation Warp Speed, NIH, Patient-Centered Outcomes Research Institute, BARDA だけではなく、多くの財団や製薬企業も独自の臨床試験や医師主導型の臨床試験を支援した。さらに FDA や施設審査委員会は審査時間を短縮するなど便宜をはかった。
- ところが莫大な費用が投じられたにも拘らず成果を出すことはできなかった。研究費を獲得するためには市場経済と同様に競争原理が働く。研究者は研究費を獲得できるように自らのアイデア、名声や経験を研究費配分側に宣伝する。国全体の優先順位とは別にゼロサムゲームのように勝者と敗者ができてしまう。その結果、他の研究者が競争相手なので 1 つ 1 つの研究はこじんまりとしたものになってしまい、パワーに欠けるため力強い結論を導き出すことはできない。
- 一旦十分な研究費を獲得したとしても、主任研究者は研究協力者に 1 人でも多くの患者を登録してくれるように 1 人 1 人説得してまわらなくてはならない。さらに説得された研究協力者は医療現場で働く医師や看護師を説得してまわらなくてはならない。現場は患者をマネージするだけで精一杯なので、加えて業務が増えることにまず協力しないだろう。科学的エビデンス、この治療法が標準治療より優れているのかいないのか、さらに優れているとしたら

³⁵ RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25; 384(8): 693-704.

どれくらいか？-これを明らかにすることに現場の医師も看護師も総論として賛同するであろう。しかし、いざ自分がエビデンスをだすために協力するかといえば別問題である。以上は米国を例に説明したが、日本でも大いにあてはまる現象だ。

- この点唯一成功したのが英国だ。リカバリー試験の成果をみれば一目瞭然である。英国が成功した最も大きな要因は臨床研究を加速するシステムを既に持っていたことにある。10年以上前に国の臨床研究機関として National Institute for Health Research (NIHR) が 2006 年に創設されたことが大きい。NIHR は国の最大の臨床研究支援組織であり、研究プロジェクトに対して人材、施設、技術を提供することにより、研究が結果をだせるようにすることを使命とする。
- 英国では、合計 100 万人以上が 180 を超える COVID-19 研究に参加した。これらのうち、100 を超える研究が NIHR によって資金提供され、COVID-19 研究に 1 億 800 万ポンド以上が使われた。

VII. 何故アメリカはワクチンを迅速に開発できたのか？

1. 米国のパンデミック準備計画

きっかけは 2001 年炭疽菌郵便テロだった。

2022 年 1 月 14 日、ホワイトハウスで米国のパンデミック準備計画を策定した本人に直接インタビューした。

- 2001 年 9 月 11 日：アメリカ同時多発テロと炭疽菌郵便テロ
- 2005 年 8 月 23 日：ハリケーン・カトリーナが米南東部を襲う
- 2005 年 9 月 XX 日：ブッシュ大統領が夏休みにジョン・バリー著「グレート・インフルエンザ」を読む。米国国内で 2005 年に発生すれば 150 万人が死ぬ計算になると書かれていた。夏休みを終えてホワイトハウスに戻ったブッシュ大統領は、わが国のパンデミック対策の戦略はどうなっているのか？と疑問を呈した。
- 2020 年 10 月 14 日：ホワイトハウスでパンデミック対策会議にラジーブ・ヴェンカヤ医師（当時国土安全保障省、バイオディフェンス部のディレクターだった。ラジーブが 1 人で書き上げた草稿が Bio Sens, Bio Watch, Bio Shield だった。
- 2020 年 10 月 25 日：ブッシュ大統領は 3 項目のパンデミック戦略に使う予算として 71 億ドルを計上し、議会の承認を得た。
- ☆ Project Bioshield：生物剤を用いた攻撃に対する防衛のための医学的対抗措置の開発を加速するための HHS が中心となった取り組みで、具体的にはワクチン製造や治療法の新規開発を指す。

- ◇ Project BioWatch : 空気回収・フィルタリング装置を全米特定箇所において、空気中の炭疽菌などのテロ関連微生物を 24 時間 365 日監視する DHS の取り組みで、具体的には空中散布されたバイオテロエージェントの検出など。
 - ◇ Project BioSense : 通常の疾病監視よりも早期かつ自動的にアウトブレイクを検知する能力を高める CDC が中心となった取り組みで、救急患者の情報から公衆衛生上の緊急事態を早期に把握する。
- 新型コロナのパンデミックにおいて最も有効に機能したのは Project Bioshield である。立ち上げ当初は、バイオテロ攻撃に対する防衛のための薬剤やワクチンの開発を加速するための国家的取り組みであった。
 - 翌年の 2006 年、生物医学先端研究開発局 (BARDA) の設置につながった。
 - ✓ 2009 年 : 新型インフルエンザ、
 - ✓ 2012 年 : MERS、
 - ✓ 2013 年から 2016 年 : エボラ出血熱、
 - ✓ 2015 年 : ジカ熱
 - この間 BARDA は製薬企業と官民連携 (Public-private partnership) を熟成させていった。最初はバイオテロを念頭に発案されたバイオシールドであったが、自然の感染症パンデミックが頻発したことから、こちらにも大きく軸足をシフトする形となり、2018 年の米国生物兵器防衛戦略策定につながった。
 - そして、生物医学先端研究開発局 (BARDA) が核となり保健社会福祉省 (HHS) と国防総省 (DOD) が協力して Operation Warp Speed (OWS) として花開いた。米国同時多発テロを教訓として 20 年かけて進化させ続けてきた Project Bioshield という戦略があったからこそ、1 年という光のような速さで新型コロナに対するワクチンを社会実装し得た。決して一朝一夕にできたわけではない。
 - 2013 年から 2016 年にかけて西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピデミックにおいて、ZMap 試験を含む多くの小さな研究や試験が実施された。しかし、そのほとんどで結論を得ることはできなかったのである。そこで米国科学アカデミーは「(十分な人数を対象とした) ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。
 - これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。この声明が医学会に広く受け入れられ、2018 年から 2020 年にコンゴ民主共和国で発生したエボラ出血熱アウトブレイクの際には、673 人を対象にしたランダム化臨床試験が実施され抗体薬が有効であることが報告された。
 - 今回の新型コロナパンデミックでも万単位の被験者を募り、二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が実施された。混乱の最中ではあったが、米国は決して科学の王道を踏み外さなかった。

2. オペレーション・ワープ・スピード (OPW)

日本が何故ワクチンを迅速に開発できなかったかは OPW を研究することで見えてくるはずだ。

ラジーブ・ヴェンカヤ先生へのインタビューの際、私は「新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックが発生しても、数か月や 100 日以内など、早期にワクチンや治療薬を開発するためにはどうしたらよいのでしょうか？」と尋ねた。それに対する回答は「オペレーション・ワープ・スピード (OPW) が完璧なケースとなります。日本でもこれを実行できますか？もしもできないのなら、何故できないのか？ どこを変えればできるようになるのか？ それは企業と政府の関係かもしれないし、政府の投資のやり方かもしれないし、投資した際、最後の 1 ドルの使い道まで報告させる官僚主義の是正かもしれないし、OPW を実施できない理由はあらゆるレイヤーに潜んでいます。そのような理由から OPW をケースとして徹底的に深堀することをお薦めします」だった。

<オペレーション・ワープ・スピードの概要>

アメリカ政府は「新型コロナに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021 年 1 月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3 億回分を生産し、接種を開始する。」という明確なミッションを掲げ、2020 年 1 月には計画、4 月 20 日には公開、5 月 15 日には公式発表が成され、以下の方針を打ち出した。

- ✓ 保健福祉省 HHS, 国防総省 DOD, 他の政府機関が協力してパンデミックを封じ込めるためワクチンと治療薬を米国人に届ける
- ✓ 科学に基づいて意思決定する。ワープスピードといっても決して Cutting corner という事ではない。
- ✓ ワクチンや治療薬を大量生産できるように助ける。シリンジや針も含めてである。
- ✓ 軍は民間企業と協力して製薬会社の工場から地域に届けられるロジ面で協力する。
- ✓ 全米国・アプローチ: 製薬会社、アカデミア、サイエンス
- ✓ 透明性を担保する

総額 \$18 Billion (約 2 兆円) を費やしたが、有言実行で最初のワクチンが 12 月 11 日に FDA の承認を受けた。8 カ月というまさにワープスピードで成し遂げたのである。しかも発症予防効果は 95% と非常に高く、新型コロナに罹患した場合の合併症リスクと比較すればワクチン副作用リスクよりベネフィットが明らかかつ大幅に上回る。承認前から大量生産体制に入り、12 月より米

英で接種開始。やがて日本も含め世界中がこのワクチンの恩恵を受けることになった。

時系列まとめ

- 2019年12月31日：武漢からWHOにアウトブレイク発生の報告
- 2020年1月7日：中国の研究チームは新型コロナのゲノム解析に成功
- 2020年2月4日：公衆衛生上の緊急事態宣言
- 2020年3月24日：緊急使用許可(EUA)
- 2020年1月XX日：オペレーション・ワープ・スピードを計画
- 2020年4月20日：上記を公表
- 2020年5月15日：上記実施開始
- 2020年12月11日：Pfizer-BioNTech-EUA
- 2020年12月18日：Moderna-EUA
- 2021年2月27日：Janssen-EUA

<日本が何故ワクチンを迅速に開発できなかったかはOPWを研究することで見えてくるはずだ>

ラジーブ・ヴェンカヤ先生へのインタビューの際、私は「新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックが発生しても、数か月や100日以内など、早期にワクチンや治療薬を開発するためにはどうしたらよいのでしょうか？」と尋ねた。それに対する回答は「オペレーション・ワープ・スピード(OPW)が完璧なケースとなります。日本でもこれを実行できますか？もしもできないのなら、何故できないのか？どこを変えればできるようになるのか？それは企業と政府の関係かもしれないし、政府の投資のやり方かもしれないし、投資した際、最後の1ドルの使い道まで報告させる官僚主義の是正かもしれないし、OPWを実施できない理由はあらゆるレイヤーに潜んでいます。そのような理由からOPWをケースとして徹底的に深堀することをお勧めします」だった。

<Mission Impossible: 実行不可能なことを可能にする>

「新型コロナに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021年1月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3億回分を生産し、接種を開始する。」という不可能とも思える(Mission Impossible)、あるいは相当背伸びしないと達成できないような目標を打ち立てた。また、「2021年1月までに3億回分を生産する」といった具体的数値を入れれば、このオペレーションが成功したのか失敗したのかは誰の目にも明白となる。パンデミック対応に関与する政府内部署、製薬会社等の民間企業、研究機関は極めて多岐に及ぶ。対応に参画するモチベーションや興味のベクトルが異なると難題を克服することはできない。新型コロナのパンデミックという世界が直面する危機感に上乗せして不退転の目標掲げること、参画する人々のモチ

ベーションを1点に集約し、競争ではなく、その目標に向かったの連帯や協調、シナジーを生むことができる。

1962年、ケネディ大統領は「1960年代が終わる前に月面に人類を着陸させ、無事に地球に帰還させる」と宣言した。前年にはソビエト連邦のガガーリンが史上初めて宇宙にでて帰還したという危機感が大統領をもってそう言わせたのかもしれない。しかし、1969年7月20日、実際に人類は月面に降り立つことができた。1961～1969年、何千もの政府関係者が\$28 Billion (インフレ調整済)を費やして成し遂げた。このことで大勢の命が救われたわけではないが、航空宇宙に関する技術が飛躍的に進歩した。

<Accountability : 説明責任>

BARDA の投資を根回しや資本規模によるのではなく、Core Competency (競合他社には真似できない中核的能力)に基づき採用が絞り込まれた。

- ① 候補者は、安全性と有効性を裏付ける前臨床ないし臨床データを持っている。
- ② 候補者は、大規模第3相臨床試験に7月から11月の間に入れることができ、感染が継続すると仮定して、2020年末か2021年前半までに予防効果に関する結果を出すことができる。
- ③ 候補者は、迅速かつ効果的な製造を可能にするワクチンプラットフォーム技術に基づいている必要があり、開発者は、2021年半ばまでに1億回以上の用量を確実に生産するために必要な産業プロセスのスケラビリティ、歩留まり、および一貫性を実証する必要があった。大量生産できるあてがある。
- ④ 候補者は、OVSが安全で効果的なワクチンを生み出す可能性が最も高いと信じている4つのワクチンプラットフォーム技術の1つを使用する必要がある:mRNA プラットフォーム、複製欠損ライブベクタープラットフォーム、組換えサブユニットアジュバントタンパク質プラットフォーム、または弱毒化複製ライブベクタープラットフォーム。

その結果、最初125のワクチン候補が投資の対象となったが、次に14のワクチン候補に減じられ、最終的にはModerna, Pfizer-BioNTech, Merck, Johnson & Johnson-Janssen, AstraZeneca-Oxfordの5つのワクチン候補に絞られた。あとになって何故この5つの企業が投資を受けたのかを問われても説明責任を果たすことができるであろう。そしてメルク(ウイルスベクターと生ワクチンの開発を試みたが、不成功に終わった)以外の製薬企業は皆、新型コロナに有効で安全なワクチンを開発できた。

目次

エグゼクティブサマリー	1
I 背景と目的.....	1
II 調査方法	3
III 国内外の現状と重要技術、それを支えるエコシステム	4
IV 重要新技術.....	7
1. mRNA ワクチン.....	7
2. 自己複製型 RNA (レプリコン) ワクチン	9
3. ポートフォリオ戦略としての組み換え蛋白ワクチン	10
4. 植物由来ウイルス様粒子 (VLP) ワクチン.....	12
5. パンデミック前に準備できるワクチンとしての BCG 東京株	14
6. 体外式膜型人工肺 (ECMO) の小型化・軽量化	18
7. 天然痘国産ワクチン LC16m8.....	20
8. CRISPER/Cas9 でゲノム編集したブタ臓器の異種移植	22
V. 重要新技術の創生を支えるエコシステム	24
1. AI を使ったドラッグ・リポジショニングの加速化.....	24
2. モデルナ	27
3. ボストンはライフサイエンスのメッカ	29
4. スタートアップ-LabCentral /BioLabs	31
VI. 医薬品開発では社会実装の前に臨床試験という壁がある.....	32
1. ハーバード・メディカル・スクール関連病院群：ライフサイエンス技術開発のメッカ	32
2. マスジェネラル・ブリガム.....	35
3. 臨床研究ネットワーク (英国)	36
VII. 何故アメリカはワクチンを迅速に開発できたのか?	38
1. 米国のパンデミック準備計画.....	38
2. オペレーション・ワープ・スピード (OPW)	40

目次	43
第1章 シナリオ：新興再興感染症パンデミック	52
第1節 シナリオの背景にある事実	52
1. SARS（2003年）と新型コロナ（2020年）	52
2. マレーシアにおけるニパ感染症のアウトブレイク（1998年）	52
3. インドのケララ州におけるニパのアウトブレイク（2018年）：致死率91%	53
第2節 パンデミック初期	54
第3節 日本でのインデックス・ケース（最初の患者）	57
第4節 危機管理モードに入る	60
第5節 日本の対応	65
第6節 第三相臨床試験：これを御座なりにするわけにはいかない	67
第7節 AIを使ったドラッグ・リポジショニング	69
第2章 医薬品モダリティのポートフォリオ	70
第1節 mRNA 医薬品	70
1. 現状と提言	70
2. mRNA 医薬という革新的なバイオ医薬技術 - 日本は今度こそキャッチアップできるのか？	73
3. mRNA ワクチンができるまで	75
第2節 自己複製型 RNA（レプリコン）ワクチン	79
1. 日本国内初 CDMO、アルカリス	79
2. 次世代 mRNA ワクチンはレプリコン技術となる理由	80
3. 次世代 RNA 医薬品メーカー、アクチュラス ARCTURUS therapeutics	81
第3節 組換えタンパクワクチン	81
1. 現状と提言	81
2. 武田薬品工業の新型コロナワクチンへの取り組み	83
3. ノババックス ランダム化臨床試験の結果	90
4. ノババックスの進化	93

第4節 植物由来ウイルス様粒子ワクチン	95
1. 現状と提言	95
2. 日本は mRNA ワクチン開発で出遅れたが、植物由来ウイルス様粒子ワクチン開発では先頭集団にいる。	97
3. 筋肉ではなく、植物を工場として抗原を発現したウイルス様粒子が作られる	98
4. 本物のウイルスと酷似する	99
5. 免疫を強く刺激し長期に維持し得る	100
6. 開発の利点	101
7. 田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退	102
第5節 パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG 東京株	102
1. 現状と提言	103
2. BCG がユニバーサルワクチンとなり得るエビデンス	105
3. 臨床試験プロトコル案	110
第6節 天然痘経口治療薬などバイオテロ医薬品	112
1. 現状と提言	112
2. 米国のバイオディフェンス - きっかけは炭疽菌郵便テロだった	114
3. プロジェクト・バイオシールド、BARDA、そしてオペレーション・ワープ・スピード：15年越しの深化があった	115
4. 2018年米国バイオディフェンス戦略	116
5. 米国の不安：天然痘ワクチンを国民全員に接種するべきか？	119
6. 天然痘治療薬テコビリマットは35万の化合物から選ばれた	128
7. アニマル・ルール	128
第3章 健康危機管理オペレーションの能力強化	129
第1節 CBRN 脅威のセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化	129
1. 現状と提言	130
第2節 AI を使ったドラッグ・リポジショニングの加速化	133
1. 現状と提言	133

2. 新型コロナの治療薬として AI がみつけたバリシチニブ	135
3. AI 創薬	135
4. 湘南ヘルスイノベーションパーク	136
第3節 医薬品コールドチェーンにおける保冷配送技術	137
第4節 パッチ型ワクチンあるいは点滴製剤の製剤技術	140
第5節 心肺補助 (ECMO) システムの小型化・軽量化	141
第6節 その他	142
1. タンパク質の3次元構造解析が可能な「クライオ電子顕微鏡」	142
2. 防護・除染・被害や汚染の拡大防止	144
第4章 最先端のライフサイエンス技術	145
第1節 CRI SPR/Cas9 遺伝子編集による医療技術	145
1. CRI SPR/Cas9 の発見の意味	145
2. CRI SPR/Cas9	145
3. Xenotransplantation (異種移植) : 河合達郎教授インタビュー	154
4. トランスサイレチンアミロイドーシスに対する CRI SPR/Cas9 遺伝子編集治療 ...	156
5. 鎌状赤血球症に対する CRI SPR-Cas9 遺伝子編集治療	157
6. 個別化癌抗原ノックイン治療	157
第2節 細胞治療	157
1. CAR-T 細胞治療	157
2. CAR-NK 細胞治療: 武田薬品工業と MD Anderson 癌センターとの共同研究	158
3. ガンマデルタ T 細胞による癌免疫療法	159
4. 腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) による養子細胞療法	159
第3節 ワクチン	159
1. 武田薬品工業の Dengue 熱ワクチン (TAK-003) は FDA の審査中	159
2. 個別化癌ワクチン	160
第4節 遺伝子治療	160
1. 1回3.5ミليون USD という高額医療の衝撃	160

2.	アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV)	161
3.	自己造血幹細胞を利用した遺伝子治療.....	162
第5節	mRNA ワクチン.....	162
1.	モデルナ.....	162
2.	ファイザー・ビオンテック.....	167
3.	個別化癌ワクチン.....	170
第6節	iPS 細胞を用いた人工血小板とその周辺技術.....	171
第5章	最先端のライフサイエンス技術を支えるエコシステム：ボストン.....	174
第1節	緒言.....	174
第2節	モデルナを生み出したVC（ベンチャーキャピタル）とエコシステム.....	174
1.	ステファン・バンセル CEO は「ボストンだからできた。フランスだったらできてい なかつたろう」と著者らのインタビューに対して語った。.....	174
2.	モデルナは数時間で mRNA ワクチンをデザインした.....	177
第3節	ボストンのライフサイエンス・エコシステム.....	179
第4節	スタートアップ・キャンパスとしての LabCentral/BioLabs——ボストンで武田薬 品工業、アステラス製薬とも提携.....	180
第5節	ハーバード・メディカル・スクール関連病院群：ライフサイエンス技術開発のメ ッカ.....	182
1.	メディカル・エリアに広がる病院群.....	182
2.	企業体としての大学病院：マスジェネラル・ブリガム.....	187
3.	誰が研究の目利きをするのか？.....	188
第6章	新型コロナからの教訓.....	190
第1節	新型コロナのパンデミック概要.....	190
第2節	ムーンショット：世界の研究者に開かれた薬物開発秘話.....	191
第3節	オペレーション・ワープ・スピード（米国）.....	195
1.	ラジーブ・ヴェンカヤ先生のインタビューより（2021年1月14日）.....	195
2.	米国のパンデミック準備計画のきっかけ.....	195

3. Project BioShield (保険福祉省 : HHS).....	197
4. 西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピデミックが転換点だった.....	199
5. 2018 年米国生物兵器防衛戦略.....	200
6. そしてオペレーション・ワープ・スピード (OWS)	202
第4節 臨床研究ネットワーク (英国)	208
1. 医師主導型の大規模非盲検ランダム化パラレル比較試験.....	208
2. 医師主導型臨床試験の英米比較.....	209
3. National Institute for Health Research (NIHR)	210
4. Clinical Research Network (CRN).....	213
5. リカバリー試験 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [RECOVERY]	215
6. コロナ禍における大規模臨床試験の舞台裏 (インタビュー記事)	218
第5節 新型コロナに対するワクチンや治療薬の開発が遅れた.....	233
第6節 新型コロナで一層存在感を増したバイオ医薬品.....	234
第7節 何故 mRNA ワクチンはゲームチェンジャーになり得たか?.....	234
第8節 経口摂取を可能にする低分子医薬品.....	236
1. パキロビッド (パクスロビド) の開発過程.....	236
2. モルヌピラビル.....	237
3. 低分子医薬品の成功確率は極めて低い.....	238
第7章 過去に世界を襲った感染症危機のケース.....	239
第1節 グローバル化、地球環境変化、そしてパンデミック.....	240
第2節 SARS 新型コロナの元祖.....	241
1. 概要.....	241
2. 発症後4日以内に隔離されるようになると感染者数も減少に転じた.....	242
3. 教訓：潜伏期間中に感染させる新型コロナを SARS のように封じ込めることはできない.....	245
第3節 ニパ 次のパンデミックは新型ニパか?.....	246
1. 概要.....	247

2. インドのケララ州でオミクロン並の感染力、エボラ並の致死率に進化したニパのアウトブレイクが発生した.....	248
3. 教訓：森林を焼いて農地に変えたことで、ニパ脳炎のアウトブレイクが発生し、進化し続けている.....	250
第4節 エボラ出血熱 医薬品の開発に大規模臨床試験は欠かせない.....	251
1. 概要.....	251
2. 遂にエボラ出血熱に対するワクチンが開発された.....	252
3. 教訓：十分な人数を対象とした本格的ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である。.....	254
第5節 ポリオ 42万人の子供を対象とした史上最大の二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験が実施された.....	256
1. 概要.....	256
2. マーチ・オブ・ダイヤモンド.....	257
3. ソーク博士のポリオ不活化ワクチン：合計42万人を対象にしたポリオ不活化ワクチンの史上最大のランダム化臨床試験が実施された.....	259
4. セービン博士のポリオ生ワクチン：2番目では見向きもされない.....	260
5. 教訓：人々の命を守る医薬品を臨床試験前の段階で選定し適切に投資するにはニーズとシーズの両方を熟知したニュートラルな立場にある人材がキーとなる.....	262
第6節 炭疽菌.....	263
1. 炭疽菌郵便テロ.....	263
2. スベルドルフスク.....	279
3. オウム真理教による炭疽菌テロ未遂事件.....	281
4. 教訓：兵器化された炭疽菌は数10 km以上飛散し得る.....	282
第8章 化学テロ：2つのサリン事件－松本サリン事件と地下鉄サリン事件について－..	282
第1節 前 言.....	283
第2節 平成6年～7年の時代背景.....	283
1. 政治.....	283
2. 経済.....	284

3. 防衛省・自衛隊に係る主要事象.....	284
4. 化学兵器禁止条約批准と陸上自衛隊化学科職種.....	284
第3節 オウム真理教とは.....	285
第4節 サリンとは.....	292
1. 概要.....	292
2. オウム真理教におけるサリン合成.....	292
3. 作用機序.....	293
4. 同定及びトリアージ.....	295
5. 自動注射器（MARK I：アトロピン 2 mg・PAM600 mg）.....	296
6. 長期影響.....	296
第5節 松本サリン事件.....	297
第6節 松本サリン事件から地下鉄サリン事件までの間.....	302
第7節 地下鉄サリン事件.....	305
第8節 地下鉄サリン事件の教訓と現状.....	320
第9章 核兵器による電磁パルス（EMP）攻撃—過去にはない、しかし発生すると社会経済が 麻痺し得る健康危機.....	322
第1節 北朝鮮の核弾頭搭載ミサイルによる EMP 攻撃.....	322
1. 概要.....	322
2. 北朝鮮による EMP 攻撃の脅威.....	322
3. 放射能汚染か、EMP 攻撃によるインフラ破壊を甘受するか——「最悪の二者択一」 も.....	323
4. 基幹インフラの強靱性確保が急務.....	324
5. 提言.....	325
第2節 電磁パルスの脅威シナリオ.....	326
1. 電磁パルスの脅威.....	326
2. 非意図的脅威（自然現象）.....	326
3. 意図的脅威.....	327

4. 高高度核爆発による EMP 被害のシナリオ	330
5. 最後に.....	333
第3節 米国 EMP タスクフォース事務局長による北朝鮮の EMP 攻撃（翻訳資料）	333

第1章 シナリオ：新興再興感染症パンデミック

第1節 シナリオの背景にある事実

1. SARS（2003年）と新型コロナ（2020年）

2003年、急性呼吸窮迫症候群（SARS）は中国の春節と同期して瞬く間にパンデミックとなった。7月5日に終息宣言が出されるまでに7,322人が感染し、774人が死亡した³⁶。SARS患者は発症してから4～5日して感染性を帯びる。しかし、パンデミック初期、そのようなことは判っていなかった。そのため、例えば患者が原因不明の肺炎として大部屋に10日以上など長期入院すれば、同室の患者や医療従事者に感染させる。その結果、1人で何十人にも感染させるようなスーパースプレッダーとなった。一方、熱発してから3日以内に入院隔離すれば、理論上は感染拡大を抑制できる。事実として、ワクチンや治療薬が開発される前にSARS患者の早期発見早期隔離だけで封じ込めることができた。

2019年末、中国の武漢でSARS-CoV-2が再び現れた。両者の遺伝子の8割は同じだったが、2割は異なった。この2割の違いが両者の特性を大きく分けた。すなわち、新型コロナではおよそ半数が潜伏期間中あるいは無症候性感染者から感染した。そのため、新型コロナの診断がついたときには既に周囲に感染をひろげてしまっているわけで、封じ込めることは難しい。実際、発症後4～5日で感染性を帯びるSARSは数か月で封じ込めることができた。しかし、発症前2～3日から感染性を帯びる新型コロナは3年経ってようやくパンデミックが落ち着きはじめたところである。

2. マレーシアにおけるニパ感染症のアウトブレイク（1998年）

1998年から1999年、マレーシアでニパウイルス感染症のアウトブレイクが発生した。この間にマレーシアでは265人の脳炎患者が発生、そのうち105人が死亡した。致死率は40%である。シンガポールでは11人の脳炎肺炎患者と1人の死亡を出した。ヒトからヒトへの感染がなくブタからヒトに感染することが判り、国内の半数のブタが射殺された。この措置でパンデミックになることはなく終息した。シンガポールではマレーシアからのブタの輸入をやめて落ち着いた。それ以降、マレーシアではニパ患者は発生していない。

しかし、2001年以降ニパはバングラデシュやインドで小流行（クラスターやアウトブレイク）を繰り返している。この点、エボラ出血熱が2014年の西アフリカ・エピソードに至るまで小流行を繰り返していたのに似ている。またニパは他者に感染させるのは10人に1人であるが、中に1

³⁶ Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18; 349(25):2431-41.

人で大勢に感染させるスーパースプレッダーが存在していた³⁷。この点 SARS や SARS-CoV-2 にも似る。

3. インドのケララ州におけるニパのアウトブレイク（2018年）：致死率 91%

2018年にインドのケララ州で致死率が高いニパのアウトブレイクが発生したことはあまり知られていない。しかし、これは新型コロナの次に発生するパンデミックの警鐘だと著者は感じている。実際、何が起こったのか？

2018年5月2日から29日の間、インドのケララにて23名のニパ感染症によるアウトブレイクが発生し、21人が死亡した。致死率91%で極めて高い。しかも6人が発症してから3日以内で死亡するなど、経過も激烈に早かった。さらに23人中20人(87%)が気道感染症状を呈し、咳による飛沫で感染が広がった³⁸⁻³⁹。マレーシアで見られたニパはヒトからヒトに感染しなかったため、病気の豚にさえ近づかなければよかったが、今回のアウトブレイクでは明らかにヒトからヒトに感染しているのだ。以下がその詳細である。

きっかけは2018年5月17日、インドのケララ州コジコーデ区の28歳男性が発熱を主訴に受診したことだった。入院後、ミオクローヌスと頻拍、高血圧となり、やがて心筋炎、循環不全を起こした。この患者は家族、同じ病室や隣ベッドの入院患者、看護師など9人に感染させた。この患者は別の病院に転院になった。そこでもさらに10人に感染させた。よって、最初の患者は合計19人に感染させたことになる。そして、この19人のうち数名が入院中に別の入院患者3人に2次感染させた。このタイミングで感染防護を講じたため、3次感染は発生していない。

地域のオオコウモリ52匹を調べ10匹からニパウイルスを検知したことから、最初の患者はコウモリなど環境中動物からの感染かもしれない。だが、他は人から人への感染であることは間違いない。

ゲノム解析ではマレーシアで発生したニパウイルス(NiV-M)に85%、バングラデシュで発生したニパウイルス(NiV-B)に96%一致していた。この事実はNiV-Mから15%、NiV-Bから4%、別の遺伝子配列と置き換わったとも解釈できる。ニパは年次を重ねるにつれ遺伝子変異を繰り返すことにより進化を続け、その性格を変化させていることが判る。NiV-Mは人に無害の方向に進化しているかもしれないが、NiV-Bは致死率と脳炎だけでなくウイルス性肺炎を引き起こすことで飛沫によるヒトからヒトへの感染力を増したことでパンデミックになり易い危険なウイルスに進化しつつあるのかもしれない。

上記は実際にあった話である。SARSは2003年で新型コロナ(SARS-CoV-2)は2019年末。1

³⁷ Nikolay B, Salje H, Hossain MJ, et al. Transmission of Nipah Virus - 14 Years of Investigations in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2019 May 9; 380(19):1804-1814.

³⁸ Arunkumar G, Chandni R, Mourya DT, et al. Outbreak Investigation of Nipah Virus Disease in Kerala, India, 2018. *J Infect Dis*. 2019 May 24; 219(12):1867-1878.

³⁹ Sadanadan R, Arunkumar G, Laserson KF, et al. Towards global health security: response to the May 2018 Nipah virus outbreak linked to Pteropus bats in Kerala, India. *BMJ Glob Health*. 2018 Nov 9; 3(6):e001086.

6年の間に2割の遺伝子に変異し、発症後4日以降感染性を帯びるのか、発症前2~3日から感染性を有するのかの違いを生んだ。このウイルスの特性の違いが774人か1,500万人以上の死亡という決定的な差を生んだ。

ニパウイルスでも同じことが起こる可能性がある。そこで、1999年に発生したニパが遺伝子変異を起こして進化し、新型ニパとなって20XX年に再興感染症として再び我々の前に立ちはだかるといふ架空のシナリオを考えた。新型コロナのようにニパが潜伏期間中、あるいは無症候性感染者から容易に他者に感染するようになったらどうだろう。2018年ケララのアウトブレイクでは飛沫感染であったが、次はエアロゾル（空気）感染するように進化しているかもしれない。新型コロナが初期高齢者を中心に犠牲者をだしたが、新型ニパは年齢に関わらず重症化し、致死率も高い、回復したとしても重度の後遺症を残す。子供が重症化する新感染症が流行したら新型コロナとは全く異なる混乱を引き起こすであろう。親がパニックとなり、社会経済活動は停止を余儀なくされる。親は子供と家に籠ってしまい、エッセンシャルワーカーが半減する。医療機関も例外ではない。患者が殺到する前に機能不全に陥るであろう。

危機管理では常に最悪のシナリオを想定しておかなくてはならない。

次のパンデミックが新型コロナ以上に感染力および致死率が高い場合、現状で国民の安全と安心を守り抜けるか？ 平時である今から何を準備しておく必要があるだろうか？

上記「問い」に対して、架空のシナリオを書いてみた。

第2節 パンデミック初期

<ダッカのスラム街で謎の感染症アウトブレイクが発生>

バングラデシュの首都ダッカの人口は、20XX年には3千万人に達しようとしていた。人口密度は世界都市の中で最も高い。しかも、ダッカのスラム街住人の多くは相変わらず1日1ドル以下で生活している。病気になっても医療機関にかかる術もなく、ただ自然回復を待つしかなかった。ウイルスにとっては最も好都合な環境だ。

バングラデシュのソーシャルメディアには以下のような情報が流布されるようになる。

—20XX年11月20日

高い熱がしばらく続いたあと、精神失調を来たして死んでいく恐ろしい伝染病がダッカのスラム街で流行している。すでに数千人以上を死に至らしめている。

—20XX年11月21日

人々が、効果が有ると考えられる、ありとあらゆる薬剤のストックを現在空にしつつあり“パニック”状態だ。

—20XX年11月22日

世界の人口過密地帯が最近1週間でゴーストタウンと化してしまった。まるでSF映画でもみているようだ。

—20XX年11月23日

死者がでてるのはこのスラムだけではない。他のスラムでも多数の死者がでてらしい。ゴーストタウン化したのはここだけじゃないんだ。

—20XX年11月25日

世界保健機関(WHO)はこのインターネット上の情報を捉え、バングラデシュ伝染病研究所に「ダッカのスラム街で謎の伝染病が流行しているかもしれない。24時間以内に真偽のほどを伝えてほしい」と連絡した。以下は当該研究所の主任研究員による調査結果。

インフルエンザのように悪寒、頭痛、めまいからはじまり、1時間もしないうちに高熱で発症する。3日程度で熱が下がり始めるケースは完治するが、4日目以降も高熱が続く場合、意識が混濁していった。最初は、「虫が居る」など高熱による幻覚とも思われる精神症状を示すが、1日もすると、深い昏睡に陥っていく。だんだん息がみだれ、唇や指先が紫になったものは皆息を引き取った。生死の境をさまよいながら生還した場合でも麻痺は残り、認知機能低下、うつ症状、倦怠感が残り仕事に復帰できたものはほとんどいない。

脳炎型とは別に肺炎型もあるようだ。鼻水、咽頭痛、咳、発熱などの上気道炎症状で発症し、やがて息苦しさなどの呼吸器症状を呈する場合もあり、同じウイルス感染でも人によって症状と臨床経過は様々であった。

残された家族は後遺症をもった患者を置き去りにして姿を消すケースも多い。患者を看病していなくとも、同じ部屋で一時を共に過ごただけでも感染しているケースがありそうだ。このことは接触感染というよりはインフルエンザや新型コロナのような飛沫やエアロゾル感染の可

能性を示唆する。あるスラム街で患者がでると皆感染を恐れ、瞬く間に別のスラム街に移住する。しかし、住人の話を統合すると、そのような人たちが潜伏期間に移動して、むしろ感染をスラム全域に広げている可能性もあった。

バングラデシュ伝染病研究所は、世界健康安全保障アジェンダ（GHSA）⁴⁰に加盟しており、先進国並みのウイルスゲノム解析技術を持っていた。そこで、スラム街の瀕死患者から採取した咽頭ぬぐい液を採取し解析したところ、新種のニパウイルスであることが判明した。検体採取からゲノム解析まで 24 時間以内に実施できたことは素晴らしいし、研究者達はいつかこのようなことになるだろうことは予期していた。1998 年にマレーシアで流行したものと 8 割の遺伝子は一致するが、2 割は一致していない。これは 2019 年から 3 年近く世界を席卷した新型コロナウイルス感染症と SARS（重症急性呼吸器症候群）との関係に酷似している。両者のゲノムは 8 割が同じであったが 2 割が違っていた。そのことで、後者は WHO がグローバルアラートをだしてから 5 カ月、感染者数 7,322 人、死亡者数 774 人⁴¹の時点で完全に封じ込めることができた。一方前者では 2022 年 6 月 12 日時点で、世界で五億三千万人が感染し、六百三十万人が死亡しており、未だに流行が収束したとは言い難い状況が続いている。WHO は超過死亡の観点で死者数を計算し直したところ、2020 年から 21 年の 2 年間でおよそ 1 千 5 百万人が新型コロナで死亡したと発表した⁴²。同じウイルス名でも遺伝子が 2 割違うだけで大きな違いである。ということは、新種のニパも新型コロナのように多くの感染者と死者をだすだけではなく、社会経済に多大な影響を及ぼし得るかもしれない。バングラディッシュ当局はニパウイルスの詳細な分析をアメリカ疾病予防管理センター（CDC）に依頼するとともに、WHO にも国際保健規則⁴³に則り現状について調査依頼を受けてから 24 時間以内に伝えた。2 日後、CDC と WHO の感染症専門チームがダッカに到着し、疫学調査を開始したのだった。また、国境なき医師団も入り現地医師と共に患者の治療にあたった。バングラデシュと CDC のウイルスゲノムの情報が完全一致したのを確認してゲノム情報は世界中の誰もがダウンロードできるように 11 月 30 日の時点でなっていた。アメリカは 3 日間世界より早く 27 日の時点でゲノム情報を入手していた。

⁴⁰ Global health security agenda. <https://ghsagenda.org/member-commitments/>

⁴¹ Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18; 349(25):2431-41.

⁴² 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. WHO May 5, 2022. <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>

⁴³ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kokusai/gyomu/kokusai_hoken_j.html

第3節 日本でのインデックス・ケース（最初の患者）

バングラデシュ観光ツアーより11月1日（日）に帰国した東京に住む大学生が14日（土）に39度の高熱で発症。この時期、バングラデシュでニパ脳炎が流行しているとは誰も知らない。近医を受診。頭痛・嘔吐はあったが、下痢症状もなく、「疲れから風邪が悪化したのでしょう」と診断された。17日（火）、急に症状が悪化し、高熱で意識も朦朧としていたため母親に付き添われて大学附属病院を受診した。初診であり、紹介状を持たなかったことから総合診療部外来では2時間ほど待たされた。その間嘔吐している。鼻水、咳があり、あたかもインフルエンザのようだ。原因不明の高熱として精査加療目的で個室に入院となった。咳がひどくなり主治医からは吸入の指示がでている。この患者と接点のある病棟看護師の7人中3人、主治医、家族、電車で同じ車両に居合わせた人がニパ脳炎をおよそ2週後に発症することになる。翌日よりこの青年の意識は混濁した。髄液検査、脳MRI 検査より脳炎の診断を受ける。同日よりICUに移室し人工呼吸を開始。原因不明の脳炎という診断のもと11月27日（金）に死亡。遺族の希望により病理解剖は成されなかった。そのような場合、脳炎の原因ウイルスは判らない。

—20XX年12月7日（月）：WHO は公衆衛生上の緊急事態を宣言

WHO はバングラデシュでのニパ脳炎アウトブレイクに関する記者会見を日本時間の12月7日朝6時に行った。要点は以下の如し。

11月26日（木）、WHO はバングラデシュ当局より「ダッカを中心にニパ感染症のアウトブレイクが発生し感染が拡大しつつある」旨、連絡を受けました。CDC と共同でバングラデシュのアウトブレイク現場に感染症疫学の専門家チームを派遣しました。その調査結果からニパ感染症のアウトブレイクを確認し、パンデミックに進展する可能性が高いと判断し、公衆衛生上の緊急事態を宣言します。国際保健規則により各国の現状報告をお願いします。

原因ウイルス：1998年のマレーシアでアウトブレイクしたニパウイルスのゲノムと80%同じだが20%異なる。また過去バングラデシュで小さなクラスターを起こしたものと85%同じだが15%異なった。そこで、この新たに発見されたウイルス名はニパウイルス B2（NiVB2）、これによって引き起こされる疾病を新型ニパウイルス感染症（新型ニパ）と呼ぶことにします。全ゲノム解析情報とPCR 検査方法は11月30日に公開済。危険なウイルスであるため培養に関しては最も厳しい基準であるバイオセーフティレベル4の施設内で扱われるべき。

診断：PCR 検査。発症前は偽陰性が3割、発症後は2割。無症状者の偽陰性率は不明。

症状：発熱、咳、倦怠感など風邪症状で発症し、多くは軽快する。しかし、7日程度で低酸素血症を伴うウイルス性肺炎の病像を呈する。頭痛、嘔吐、けいれん、意識障害など脳炎の合併も肺炎患者の2割に認める。呼吸器症状を示さず脳炎で発症するものもある。

重症度：PCR 検査陽性者のおよそ5割が無症状、3割が軽い風邪程度の軽症、2割が入院を要する重症（上記症状）。重症者の死亡率はおよそ9割。PCR 陽性者のうち致死率は18%。バングラデシュでは十分な医療を提供できていないため、医療が整った国で発生した場合にはもっと死亡率を下げ得ることも予想される。

経過：発症から死亡までの期間が中央値で14日。退院できる場合でも14日から21日は必要。

再燃：最初感冒程度の軽い症状で落ち着いた後、1カ月程度で脳炎を発症したケースが散見された。また、一度軽快した脳炎がやはり1カ月経って再発したケースも見られた。その頻度は不明。

感染力：人から人に感染する。1人が平均5人に感染させる（基本再生産数= 5）。しかし、患者の8割は他者に感染させず2割が感染させる。他者に感染させる患者は1人で10人以上に感染させるスーパースプレッダーの形をとることが多い。どの患者がスーパースプレッダーになるかは不明。

感染経路：飛沫＋エアロゾル感染が中心だが、一部接触感染（吐物や下痢など）からも感染する。同じアパート内で接触のない人々が同時に発症している事例もあったことからエアロゾル感染の可能性もあると判断。

潜伏期間：10日から14日が中心だがその範囲は4日から21日まで。

感染性期間：発症する3日前より感染力を有し症状がある間は感染し得る。回復後も咽頭ぬぐい液にウイルスが残存しているケースがある（感染性があるか否かは不明）。無症候性者からの感染もあり得るがその頻度は不明。接触歴調査で誰から感染したか判らないケースが半分あり。無症

状者からの感染あるいはエアロゾル感染の事例もかなり含まれている可能性が考えられた。接触歴調査で濃厚接触者を同定して検疫しても封じ込めることはまずできない。

発症リスク、重症化リスク：いずれも不明。子供から高齢者まで罹患し得、年齢にはあまり影響されない。妊婦は重症化しやすい傾向にある。肥満、糖尿病など基礎疾患があると重症化しやすいが、健康な人でも重症化し得る。バングラデシュでは子供の死亡も多くあり、母親たちがパニック状態になっている。

10月初旬よりバングラデシュの首都ダッカにおいて数百人規模のニパ脳炎患者が発生しています。少なくとも数十人の死亡も確認されていますが、スラム街を中心に広がっているため正確な患者数や致死率は判っていません。ですから、我々が見ているものは氷山の一角で、既に数千人以上の感染者がいる可能性も十分あります。今も7日で患者数が倍になる勢いで感染は拡大しています。

ニパ感染症は1998年から翌年にかけてオオコウモリから豚を介して人に感染し脳炎として発症する形でマレーシア国内に広がりました。その後もバングラデシュやインドで大小のクラスターあるいはアウトブレイクの発生がありました。このときは主にオオコウモリからヒトに感染するもので、一部看病した家族内でヒト-ヒト感染が確認されましたが、それ以上の広がりはありませんでした。しかし、2018年のインド南部のケララ州のアウトブレイクは今回のアウトブレイクを予感させるものでした。

ケララにて23名のニパ感染症によるアウトブレイクが発生し、21人が死亡したのです。致死率は91%と極めて高く、しかも6人が発症してから3日以内に死亡するなど、経過も早かった。さらに23人中20人(87%)が気道感染症状を呈し、咳による飛沫で感染が広がりました。マレーシアで見られたニパはヒトからヒトに感染しなかったため、病気の豚にさえ近づかなければよかったです。ケララのアウトブレイクでは明らかにヒトからヒトに感染しています。

その後ニパウイルスは遺伝子変異を繰り返し、オオコウモリから人に感染し、主に家族内で看護などをした人に感染していました。ところが今回は同じ部屋でなくとも同じアパートの住人というだけで感染するなど、エアロゾルにより効率的に人から人に感染できるようにウイルスが変化しています。CDCでウイルスの遺伝子変異したことを確認し、現在動物で感染力の変化を

確認中です。まだアウトブレイクが確認されている地域はダッカですが、世界各国にこの病気が広がる可能性もあるので、各国には検疫ならびにサーベイランスの強化、WHO への患者数報告をお願いします。バングラデシュおよび今後患者の発生した国への不要不急の旅行はお控えください。

第4節 危機管理モードに入る

20XX年12月7日夜7時：内閣感染症危機管理監 記者会見

今朝 WHO は現在ダッカで発生しているニパウイルス感染症のアウトブレイクを公表しました。(略) 今後日本でも患者が発生する可能性があり、我が国としてはサーベイランス強化と、空港等での検疫の強化を既に開始しました。症状(略)のある患者から採取した咽頭ぬぐい液中にニパウイルスの遺伝子を検出すればニパ感染症の診断は確定します。現在38度以上熱がある人で、発熱前3週間以内にバングラデシュを訪れた人があれば、直ちにコールセンター(0120-xxx)までご連絡ください。

コールセンターにはかなりの電話問い合わせがあったが、「不安」「もっと詳しい状況を教えてほしい」「熱があるけど大丈夫か」「子供もかかるのか」といったものばかりで、バングラデシュとリンクする発熱患者はいなかった。

<サーベイランス>

国立感染症研究所に掲載される感染症サーベイランス情報の脳炎件数にも大きな変化はみられなかった。ましてやニパ感染症はゼロのままである。もちろん本当に国内で感染が広がっていないのかもしれない。しかし、現場の患者数が情報センターのホームページに反映されるには2週間を要すること、急性脳炎は2003年までは定点報告だったので保健所に届けなくてはならないことを知らない臨床医もいるかもしれない、現状を反映していない可能性があること、ニパ感染症はこれを疑って検査依頼しないと診断をつけられないことを考慮すれば、日本ではまだニパ感染症が発生していないとは言い切れない。

<検疫>

成田では早速2009年にインフルエンザがパンデミックになったときと同様の検疫体勢がしかれた。バングラデシュからの便とリンクのある飛行機乗客が対象だ。飛行機は飛んでいる間は機内の空気は淀まず常に換気されているので感染は広がり難い。しかし、飛行場で陸地に停止して

いる間は別だ。機内の空気はよどみ、換気が十分効かない。空港で長い時間機内に居れば逆に患者から未感染者への感染確率は増すだろう。実際、SARS は機内でも感染を広げた⁴⁴。

20XX 年 1 2 月 8 日：国内でのニパ感染クラスター

厚労省にはダッカから帰国し死亡した青年の情報が上がってきていた。同日昼頃青年の主治医はその母親から「昨晚くらいから 40 度近い高熱があります。めったに熱などださないのに、息子から感染したのではないのでしょうか？昨日のニュースで記者会見をみましたが、息子はバングラデシュから帰国して発熱しているので、例の感染症だったのではないかと心配になりました」という相談を受けたところだった。主治医が国立感染症研究所の知り合いに電話をして母親の検査を依頼したのだ。その数時間後、咽頭ぬぐい液からニパウイルスの遺伝子を検知した。ということは、青年の死因はニパ脳炎である可能性が極めて高い。感染研から直ちに厚労省に報告がいった。

20XX 年 1 2 月 8 日夜 10 時：内閣感染症危機管理監 記者会見

ー 本日日本国内でもニパ感染症患者が発生していたことが確認されました。この患者さんは本日より高熱で発症し、現在はある病院の陰圧個室で治療を受け始め、容態は安定しています。この女性の息子さんがどうやら国内での最初のニパ患者のようで、バングラデシュ観光ツアーより 1 1 月 1 日に帰国し、1 4 日（土）に 3 9 度の高熱で発症し都内の大学病院にかかりそのまま入院となっています。最初の患者から数名の医療スタッフが感染しましたが、現時点で症状のある人たちは全員病院で隔離され治療を受けていますのでご安心ください。国のサーベイランスで、脳炎や新型ニパはまだ増えていません。

早速、新型ニパは 2 類感染症に引き上げられ、全例保健所に届け出ることとなった。PCR 検査は新型コロナのときと同様にまず保健所で実施し、早めに民間検査機関あるいは病院検査室に移譲する方針がとられた。

内閣感染症危機管理監より感染症法の規定によりニパ感染患者発生状況、病状等が官邸に伝えられた。翌日からネットや国民の話題はもっぱら新型ニパであった。ワイドショーにもにわか自称専門家が多数出演し、国民の不安をあおる発言を繰り返した。

⁴⁴ Mangili A, Gendreau MA. Transmission of infectious diseases during commercial air travel. Lancet. 2005 Mar 12-18; 365(9463): 989-96. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71089-8.

都内の大学病院と新宿の国立病院では翌朝より自己退院、転院希望が続出。外来患者も激減。電話による「どうなっているんだ」という質問が殺到。メディア関係者がつめかけるといふ混乱ぶりだった。

20XX年12月9日昼：大学病院記者会見

院長：「略」

主治医：「(略)。。。最初の患者ははじめ〇〇区の自宅付近の内科開業医にかかりました。3日後、熱が下がらず意識がもうろうとしてきたため当病院を受診しました。当日朝、自宅から母親とともに〇〇駅までタクシーで行き、その後〇〇線で〇〇町で△△線に乗り換え〇〇駅で下車。乗車時刻は8時台のラッシュアワーですが、正確な時間は不明です。1階の総合診療部、外来待合で9時から10時半ころまで待っています。10時半くらいに嘔吐。直ちに吐物は処理されましたが、処理にあたった看護師を含めて、母親、電車内で少なくとも5人、外来待合で8人、病室で3人、医療スタッフ7人の合計24人に感染させた可能性があります。昨日国立感染症研究所に検査を依頼し、母親を含む24人中8人がニパ感染症であることが確認されました。この24人は11月29日から12月3日の間で発熱しています。電車内の5人は当院に入院していたため通勤経路、乗った時間帯、車両数などを聞くことによりインデックス・ケースとのリンクを把握できました。これらの患者は具合が悪そうで咳をしきりにしている人が同じ車両内にいたことを記憶しています。」

記者：「24人中8人がニパ感染症ということですが、他の16人はニパ感染症ではないということでしょうか？」

主治医：「いえ、そうは言い切れないと思います。私も死亡した最初の患者さんをニパとは思わず診療していて11月29日から31日まで発熱しましたが、12月1日から解熱したため2日より出勤しています。検査をしたのは昨日で陰性でした。熱がでているときに検査をしたら陽性だったでしょう。他の検査陰性だった15人にも私と同じようなことがあてはまります。」

記者：「ということは最初の患者が最大24人に感染させた可能性がある、ということですね？先生はこの24という数字をどうみますか？」

主治医：「インフルエンザでは1人が平均2人、新型コロナも初期は2～3人、デルタ株では5人、オミクロン株ではもっと多かった。しかし24ですから新型コロナのオミクロン株より感染力は強いとみるべきでしょうね。麻疹や天然痘は、確かそれくらいだったと記憶しています。まさにSARSのときのスーパースプレッダーを連想させます。確か40人くらいに感染させた人もいたよ

うな。。。今回も最初の患者が電車に乗った際、朝のラッシュアワーでしたから、もっと多くの人に感染させた可能性もあります。医療機関を受診していない、これから発症する人、自宅付近の病院に入院しているケースもあるかもしれません。ですから、最初の患者は少なくとも8人、最大で24人に感染させた可能性がある というのが現時点でわかっていることです。」

記者：「先生は、今後どうなるとお思いますか？」

主治医：「大変なことになるかもしれません。私は助かったからよいものの、ニパに感染し他院に入院中の同僚医師は昨晚から意識昏睡状態に陥っています。病床はたちどころに満床となり、医療スタッフも次々と感染して戦力をそがれ、あっという間に機能停止になるでしょう。新型コロナよりももっと早く医療崩壊を起こします。また致死率も高いので。。。それ以上先は想像したくありません」

この報道のあと、日本国中に不安が広がった。都内では、多くが仕事を早く切り上げ、食料を買いに走り、一部の人は電車を使わず徒歩か、タクシーで帰宅した。

その直後よりネット上で情報が錯綜した。

「致死率は40%だそうで、日本でも数千万人が死亡するだろう」

「このパンデミックは3年続き、スペイン風邪以上の犠牲者がでるだろう」

その直後よりペットボトルの水やインスタント食品、電池、マスクなどはあっという間に店頭から消えた。

<現状把握>

翌日、内閣感染症危機管理庁は全国の保健所に地域の病院に連絡させ、急性脳炎患者入院状況の把握に努めた。サーベイランスでデータが上がってくるのを待つのではなく、こちらから積極的にとりにいった形だ。しかし、新型ニパに感染した患者を診た医師は日本にはおらず、問診と診察でどういう場合にニパ感染症を疑うかの診断定義が無い。さらに連絡には新型コロナ時と同様にFAXが使われ、現場ではかなりの混乱を生じた。逆に医療機関側から保健所あるいは県の保健局に電話しても、相手が居ない、電話中、施設内にいるか所在不明、会議中など、受話器を持った状態で待たされる時間が多かった。また、地方の衛生研究所ではPCR検査体制が整わず、こちらも大変なことになっていた。検体搬送についても、民間輸送会社が依頼を拒絶する事態が発生している。

<新感染症対策特別措置法>

2020年、新型コロナに対して新型インフルエンザ等特措法が適応された。この特措法は新型インフルエンザを念頭に作られたもので、「等」を拡大解釈して「新感染症⁴⁵」に該当する新型コロナにも適応された。しかし、個人の自由を制限することには慎重であくまで外出自粛のお願いまでで、強制力もなければ罰金もなかった。そのため、海外のようにロックダウン（地域封鎖）することはできない。新型コロナが収束したあと、ロックダウンした国々ではむしろ人口当たりの死者数が多かったことから個人の行動制限を強要してロックダウンを可能にするものではなかった。「新感染症特別措置法」と名前は変わったものの中味は大して変わらなかったのである。そのため、新型ニパが発生してもあくまで自粛要請であり、強制力はなかった。

12月10日：ニパ感染症政府現地対策本部を設置

ニパ感染症が国内で発生したという報告を受け、翌朝、内閣感染症危機管理庁の指揮下において、総理大臣のリーダーシップの下、一元的に感染症対策を行うこととなった。厚労省新型感染症対策部スタッフ、感染症研究所と国際医療センター、専門家委員も官邸入りしていた。

地域の拠点病院に必要な医療提供体制を確保するよう求めた。また、広域での医療人材の派遣、保健所やPCR検査の体制の確保も指示した。

その日の午後、日銀、赤十字、NHK、国公立病院、大学附属病院、医薬品・医療機器メーカー、電気、ガス、水道、通信、輸送関係等新型インフルエンザの際には協力を依頼すべくあらかじめ指定されていた機関の長に事業の継続を要請した。また検疫は既に国内で感染例があることから通常レベルに戻した。国内製薬メーカーには補助金を提供してワクチン開発を指示。またマスク等の个人防护や点滴他の薬剤、人工呼吸器等の製造も怠りなきよう直接依頼した。

<世界>

新型ニパ患者が発生したのは日本だけではなかった。世界のほとんどの国で少なくとも1例が報告された。またその多くはバングラデシュに行っていない。ということは多くの国で既に市中感染が広がっていることを意味した。患者数の増え方は尋常ではなかった。どこの国も渡航制限を直ちに実施しロックダウンに踏み切るなど臨戦態勢をとったのであった。

⁴⁵ 新感染症とは単に新しい感染症というわけではなく、「人から人に伝染すると認められる疾病であって、既に知られている感染症の疾病とその病状又は治療の結果が明らかに異なるもので、当該疾病にかかった場合の病状の程度が重篤であり、かつ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの」と定義されている。

第5節 日本の対応

<パンデミックになる前に BCG 東京株で準備する>

2021年6月、G7の議長国であった英国⁴⁶や感染症流行対策イノベーション連合（CEPI）⁴⁷は次のパンデミック時には発生してから100日以内に診断薬、ワクチン、治療薬を開発する目標を打ち出した。ところが2022年2月、ロシアがウクライナに侵攻して以降世界の関心はパンデミックではなく戦争とそのことで引き起こされるエネルギーや経済の安全保障の問題にシフトしてしまっていた。20XX年には新型コロナや未知の感染症パンデミックへの備えは忘却の彼方となっていたのである。

ところが日本の対応は違っていた。2022年にはアメリカのバーダならぬスカーダ⁴⁸が発足し、感染症対策の企画立案・総合調整の機能を強化、一体化するため「内閣感染症危機管理庁」を新設した⁴⁹。

パンデックになるとしたらインフルエンザやコロナ、RSウイルスのような飛沫やエアロゾル感染する急性気道系感染症であろうと「あたり」をつけていた。そして、パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG 東京株に注目し、大規模二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を実施して成果をだしていた。4週間空けて2回接種して4か月後にブースター接種することで急性呼吸器感染症による死亡をおよそ80%予防することができたのである。

この新型ニパがパンデミックになった時点で50歳以上と基礎疾患をもつ患者の8割がBCG接種によりツベルクリン反応陽性の状態にあった。ニパに対してどれくらい予防効果があるかは判らない。しかし、ニパに有効なワクチンが開発されるまでのつなぎとしては何もない状態よりも安心することができた。事実 BCG 接種を推奨していない欧米諸国では第一波がオーバーシュートし、医療は崩壊し、多くの犠牲者をだした。しかし、日本ではロックダウンをせずとも医療崩壊には至らなかった。

<官民連携により mRNA ワクチン工場など CDMO 水平分業を支援>

日本は南相馬のアルカリスやモデルナ・ジャパンの mRNA ワクチン工場設立を支援し CDMO 水平分業を推進、そして研究開発できる人材を育成してきた。そして平時より、コロナ、インフルエ

⁴⁶ 100 days mission.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf

⁴⁷ CEPI 100 days. <https://100days.cepi.net/>

⁴⁸ 先進的研究開発戦略センター（SCARDA）を設置しました

<https://www.amed.go.jp/news/topics/20220322.html>

⁴⁹ 【岸田首相が表明】感染症危機管理庁を創設—平時に日本版 CDC 設置 医療ニュース

<http://www.qlifepro.com/news/20220620/japan-cdc.html>

ンザ、RS ウイルス、ヒトメタニューモの4種混合ワクチンを社会実装していた。そのことで小児、高齢者、基礎疾患のある患者の急性気道感染症を激減させていた。その結果、日本人の寿命は男女ともに100歳に届く勢いであった。

将来パンデミックになるとやっかいな重点感染症のグループ B、その他の人畜共通感染症ではあるがサル痘とならんでニパウイルスが挙げられていた⁵⁰。新型コロナではウイルス表面のスパイク (S) 蛋白の遺伝子をワクチンに組み込んだ。ニパウイルスの場合、FG 蛋白がこれに該当した⁵¹。ニパウイルスの mRNA ワクチンの第 1/2 相臨床試験は日本で既に終了し、安全性と十分な抗体価の上昇を確認していた。

長崎大学熱帯医学研究所 BSL 4 施設において、サルを使ったウイルス曝露試験が実施された。このころまでにレプリコン技術が確立され、従来の 10 分の 1 の RNA、5 マイクログラムで十分な効果が期待でき、また発熱などの副作用も 1%程度に激減していた。また、mRNA ワクチンの製剤技術も大いに進歩し、冷蔵で長期間保存することが可能となっていた。

第 2 相臨床試験の代用でアニマル・ルールが適応された。サルにウイルス曝露 7 日前に接種しておくことで致死量のウイルスを投与しても 100%ニパの発症を予防、さらに曝露後 7 2 時間以内に 5 マイクログラムのワクチンを接種すると 95%発症を予防できることがパンデミック以前に確認されていた。このことは濃厚接触後 7 2 時間以内にワクチンを接種すれば、2 次感染をほとんど予防し得るということだ。逆に国民全員に接種せずとも濃厚接触者に接種をすすめれば効率的に封じ込めることも可能である。

新型ニパではこの FG 領域内に遺伝子変異も当然ながらみられたが、テレビゲームでプラグを入れ替えれば次のゲームをプレイできるように、FG 部分の遺伝子を新型に合わせて入れ替えるだけでよかったのである。11月27日、ウイルスのゲノム情報が一般公開される 3 日前で、WHO が公衆衛生上の緊急事態を宣言する 11 日前にはモデルナ社はワクチンのデザインを完了し、直ちに大量生産体制に移ったのであった。mRNA の大量生産は mRNA が全く異なっても同じ生産ラインに翌日からでも切り替えることが可能だ。平時はインフルエンザなどのワクチンで使っていたワクチン工場を即刻パンデミックウイルス用に切り替えることができるのである。特に何も変更せずにできるため、もっとも効率的なマルチユースとなった。

⁵⁰ ワクチン戦略における開発を優先すべき対象の決定について

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkou/ryou/i/yakuhi/n/dai8/si/ryou1-3.pdf>

⁵¹ Loomis RJ, DiPiazza AT, Falcone S, Ruckwardt TJ, Morabito KM, Abiona OM, Chang LA, Caringal RT, Presnyak V, Narayanan E, Tsybovsky Y, Nair D, Hutchinson GB, Stewart-Jones GBE, Kuel tzo LA, Himansu S, Mascola JR, Carfi A, Graham BS. Chimeric Fusion (F) and Attachment (G) Glycoprotein Antigen Delivery by mRNA as a Candidate Nipah Vaccine. *Front Immunol*. 2021 Dec 8;12:772864. doi: 10.3389/fimmu.2021.772864.

新型コロナで4万人を対象に第3相ランダム化臨床試験を実施し、最初にエビデンスを示したファイザー・ビオンテック製のワクチンが世界で最も使われた。この経験から日本政府は最初にスタートダッシュできることの大切さを十分理解していた。逆に第一集団より遅れば投資した元本を回収できなくなることも判っていた。実際、第一三共が新型コロナに対する mRNA ワクチン DS-5670 の国内における製造販売承認申請をしたのは 2023 年 1 月 13 日であった⁵²。ファイザーのワクチンの緊急使用許可が FDA から下りたのが 2020 年 12 月 11 日であったことを考えると、2 年以上遅れ、欧米諸国は既にポストコロナのフェーズに入っていた。

レプリコン・ワクチンの適切な用量（5 マイクログラム）は既にサルを使った研究で得られていたので第2相臨床試験をスキップし、第3相の大規模ランダム化臨床試験から実施されることとなった。この点、有事の際のルールのコセンサスが得られていたのである。同時にエビデンスが示されれば国内だけではなく世界中にワクチンを供給できるように直ちに大量生産体制に入った。月に1億回分生産可能な体制が平時より4種混合ワクチンで確立していたので、全くと言ってよいくらい混乱はなかった。単に lipo nano-particle (LNP) に詰め込む RNA のシーケンスを変えるだけでよいからである。また有事の際のワクチン開発費は政府が全額買い取る取り決めとなっており、また重篤な副作用も政府が補償することになっていた。そのため、製薬会社は失敗のリスクを恐れず前進できた。

第6節 第三相臨床試験：これを御座なりにするわけにはいかない

バングラデシュでの臨床試験には、最も先行していた日本の mRNA ワクチンが用いられた。バングラデシュにおいて WHO、CDC、日本、アメリカ、イギリスなどの国際共同研究チームは、日本製 mRNA ワクチンの非盲検クラスター・ランダム化臨床試験をバングラデシュの流行地域で実施した。

ある新型コロナ患者がでたら、その患者と濃厚接触した人達、さらにこの濃厚接触者と濃厚接触した人達に直ちにワクチンを発症72時間以内に接種する群と、21日後に接種する群とを一連の濃厚接触者集団（クラスター）としてランダムに振り分け、接種後10日以降の新型コロナ発症者の頻度を両群間で比較した。患者に最も濃厚接触した人から順番に接種していくとあたかもリングのように見えることからリングワクチネーションと名が付けられた。天然痘を撲滅した際の手法であり、エボラ出血熱に対して実施されたワクチンの臨床試験もこの方式がとられた⁵³。

⁵² https://www.daiichi-sankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/202301/20230113_J.pdf

⁵³ Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518.

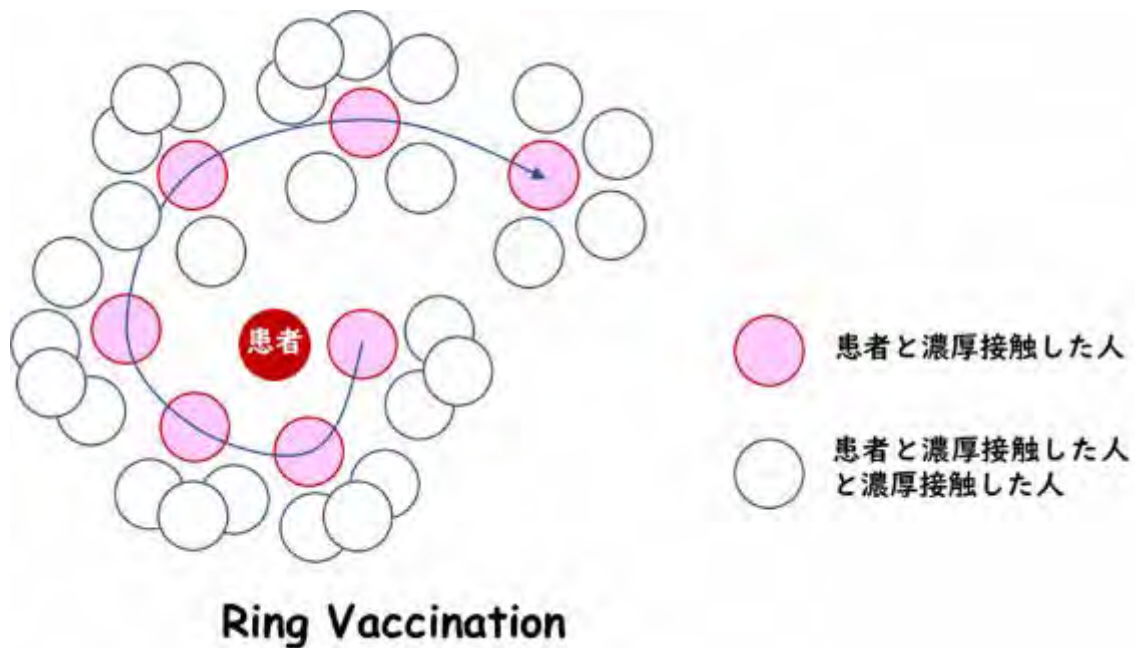


図1. リングワクチネーション

通常のランダム化試験では対象群としてプラセボワクチンを本当のワクチンとランダムに振り分け同時並行的に接種して比較する。致死感染を目前にして現地の人々は恐怖を感じていたに違いない。しかし人道的使用と称して全ての濃厚接触者にワクチンをしてしまっただけではワクチンが効くのか否か、効くとしたらどの程度かを科学的に証明することができない。そこで研究者らは苦肉の策として、いずれ全員に接種するが、クラスター毎に即接種する場合と潜伏期間最長21日後に接種する群とにランダムに振り分ける作戦としたのである。この試験ではプラセボを使わず濃厚接触者全員に本当のワクチンを接種することで現地の人々の理解を得、接種するタイミングをずらすことで科学性を担保しようとしたのだ。

2,119人が直ちに接種を受け、2,041人が21日後に接種を受けた。前者では誰もニパを発症しなかったが、後者では16人が発症した。予防効果は100%である。統計学的にも有意な結果だった。副反応として、1人が発熱、1人がアナフィラキシー反応、もう1人がインフルエンザ様症状を示した。この3人はいずれも速やかに回復した。よって安全に接種可能ということだ。もちろん数万人に1人発生する接種後死亡はあり得たが、そのリスクとベネフィットを天秤にかければ接種する方が得である。

新型ニパの潜伏期間は10日から14日が中心だがその範囲は4日から21日までと幅がある。天然痘も7日から19日と比較的長い。ウイルスが感染し、体内で増え、臨床症状が出現するまでに間があるということである。一方、ワクチン接種により抗体価が上昇するなどは10~14日前後の時間が必要だ。そのため、ウイルスに感染した直後にワクチン接種してこれによる免疫がウイルス増幅よりも先に立ち上がってくれば、発症しない。これが濃厚接触者にリング状にワクチン

接種して封じ込めできる理由だ。よってリングワクチネーションによるランダム化臨床試験は、地域で急速に致死感染が拡大していて、プラセボを置くことで地域の人々の理解が得られない、そして潜伏期間が10日前後など長いようなときに選択されるべきだ。逆に新型コロナのように潜伏期間前3日から感染力を有し、かつ潜伏期間が短い場合にはリングワクチネーションで臨床試験をしたり、これで感染拡大を抑え込んだりするのには難しいだろう。

第7節 AI を使ったドラッグ・リポジショニング

治療薬について、健康危機が発生して病原体が判明し、それが新型コロナのような新興感染症であった場合、ゼロから創薬し、治験を経て社会実装するまでには時間を要する。したがって初動では、いかに既存薬の転用、すなわちドラッグ・リポジショニングを加速化し、緊急使用許可を得られるか、が勝負となる。

イギリスは新型コロナで医療現場が混乱する中、科学の王道である大規模多施設共同ランダム化臨床試験を全体で数万人を超える規模、1アーム数千人で複数の治療法を並行して走らせる方法でリカバリー試験を2020年3月に立ち上げ、英国175の病院と、11500人を超える患者の協力を得て、5月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステロイドが30%以上減らす」ことを発表した⁵⁴。

ステロイド剤はこの国の病院の薬品棚にもある古典的で安価な薬剤であり、注射だけではなく、経口薬もある。この科学的エビデンスは世界数百万人の命を救ったとされている⁵⁵。同じくイギリスのインペリアル・カレッジの研究チーム REMAP-CAP は「抗インターロイキン6受容体薬がICUに入院する重症患者の死亡率を軽減する」ことをランダム化比較試験で証明した⁵⁶。プリンシプルという名の臨床試験では吸入ステロイドが症状改善までに必要な日数を短縮することを示した⁵⁷。さらにオックスフォード/アストラゼネカワクチンの効果を早期に検証し、世界の新型コロナ患者発生を予防した。

日本を含む先進国では新型コロナ時のイギリスのリカバリー試験をまねて国際共同臨床試験が実施された。プラセボと1種類のワクチンを1対1で比較するものではなく、複数の既存治療薬を同時並行的に比較するものである。最初は同比率でランダム化するが、中間解析でより有効

⁵⁴ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

⁵⁵ Dexamethasone, an inexpensive and widely available steroid, has saved around one million lives worldwide since its discovery as an effective treatment for COVID-19 in a clinical trial in the NHS. <https://www.england.nhs.uk/2021/03/covid-treatment-developed-in-the-nhs-saves-a-million-lives/>

⁵⁶ REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22; 384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.

⁵⁷ Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021 Sep 4; 398(10303):843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.

な可能性があるワクチンのアームの比率を増やしていく。そのことにより1人でも死亡者の数を少なくできる

未知の感染症パンデミックに対する戦略は、新型コロナパンデミックの教訓を踏まえて改善することにつくる。日本は純国産にこだわらず、開発の特許は海外が持っていますが、製剤化や大量生産の特許を日本が保持することで重要な役割を演じることができた。

第2章 医薬品モダリティのポートフォリオ

第1節 mRNA 医薬品

1. 現状と提言

2020年12月、新型コロナウイルス感染症が中国・武漢でアウトブレイクしたことが明らかになってから1年以内という驚異的なスピードで、ファイザー(米)-ビオンテック(独)とモデルナ(米)はmRNAワクチンの社会実装に成功し、自国だけではなく世界中において大勢の命を救ってきた。両社は新型コロナワクチンだけで数十億回分以上を世界に供給し数兆円の売上をあげただけでなく、バイデン政権を筆頭に世界中の政府とアカデミアとのネットワークを築き上げ、有効性と安全性について膨大なリアルワールドデータを獲得した。こうした強固な基盤をもとにファイザーとモデルナは次のmRNA医薬品のR&D(研究開発)を急ピッチで進めている。

とりわけ、モデルナは50近いmRNA医薬品の開発プログラムを進めている⁵⁸。臨床試験も着実に進展している。インフルエンザに対するmRNAワクチンは第3相、冷蔵保存(2-5度)可能な新型コロナmRNAワクチンは第2相、さらにジカ熱ワクチンは第1/2相、エイズやニパウイルス感染症⁵⁹のワクチンは第1相と、新型コロナ以外のウイルス感染症ワクチンも臨床試験が進んでいる。

さらに「年1~2回の接種に留めてほしい」という人々の期待に応えるように混合ワクチンの臨床開発も進んでいる。新型コロナとインフルエンザの二種混合mRNAワクチンは第1/2相、新型コロナとインフルエンザとRSウイルスの三種混合mRNAワクチンについても非臨床試験を進めている。

またモデルナは感染症以外にも、個別化がんワクチン(PCV)などmRNAモダリティを活用した治療法についての研究開発を進展させている⁶⁰。PCVは独メルクとの共同研究で、臨床試験は第2

⁵⁸ Moderna, “[Second Quarter 2022 Financial Results](#),” 3 August 2022; [Product pipeline](#).

⁵⁹ ニパウイルス感染症は厚労省が定める重点感染症のひとつ。

⁶⁰ Dolgin E. Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. *Nature*. 2019 Oct; 574(7778): S10-S12.

相まで進んでいる。またバイオテックもコロナ前から個別化がんワクチンの開発には力を入れている⁶¹。冠動脈疾患に対する血管新生因子は第2相、稀な疾患や自己免疫疾患でも臨床試験、非臨床試験が行われている。

さらに先天代謝異常糖原病(GSD 1 a)など希少疾患に対する治療の第1相臨床試験も始まった⁶²。GSD 1 a は肝臓に貯まったグリコーゲンを分解できない遺伝性の先天代謝異常であり、著しい低血糖発作を予防するため分解の遅いでんぷんなどの栄養を胃瘻から生涯にわたって継続する必要がある。mRNA 医薬を投与することに体内で欠損した酵素が補充され低血糖が予防されれば患者の日々の生活は激変するだろう。このような疾患は稀ではあるが、一生涯の苦しみから解放される可能性があることを考えれば mRNA 医薬開発の意義は大きい。

このように現在多種多様な mRNA 医薬の臨床試験が急ピッチで進められている。ボストン郊外にあるモデルナ・ノートン工場では生産ラインを週に1回のペースで切り替え、異なる mRNA ワクチンを製造しているという⁶³。このように mRNA 医薬の生産ラインを即時変換できる特徴は、カセットを入れ替えればすぐに別のゲームを楽しむことができるビデオゲームになぞらえてプラグ&プレイとも呼ばれる。この点、新規パンデミックにも強い。何故なら、ウイルスのゲノム配列が明らかになれば数時間でワクチンをデザインでき、そして同日より mRNA ワクチンの量産体制に入ることができるからだ。臨床試験の時間が律速となるだけで、100日以内にパンデミックワクチンを社会実装することも不可能ではない。さらに有事だけではなく平時にもインフルエンザ等の感染症の予防だけではなく、癌や希少疾患の治療にも応用できる。

mRNA ワクチンによるアナフィラキシー反応などの強い副作用は LNP で使われるポリエチレングリコール類がトリガーとなることが多く、また発熱などの頻度が多い副作用はワクチンに含まれる RNA 量に依存する。よって、ウイルスによって RNA のシーケンスに大きな変更を加える、あるいはすべてを置き換えたとしても、副作用の発生する頻度はあまり変わらず十分予測可能だ。その結果、低分子薬とは比較にならないくらい迅速に社会実装でき、その成功確率も桁違いに高い。一方、抗体医薬に比べて製造コストがかなり抑えられるメリットもある。その結果、mRNA 医薬はこの先 10 年で抗体医薬と並んで医薬品の大きな柱となることが予想される。バイオ医薬の代表格である抗体医薬で大きく立ち遅れた日本が mRNA 医薬でキャッチアップできるかは今後の官民連携にかかっている。

こうしたモデルナの技術力に注目してきたのが豪州である。2022 年 1 月、豪政府とモデルナはメルボルンに mRNA ワクチン製造施設を建設することで基本合意した。施設は 2024 年に稼働開始、年間 1 億回分の mRNA ワクチンを生産する計画となっている⁶⁴。8 月 15 日、アルバニージ首相は、モデルナとの合意が「オーストラリアの国民と主権を守る」と述べた。豪州は日本以

⁶¹ Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*. 2020 Sep;585(7823):107-112.

⁶² A Study of mRNA-3745 in Participants With Glycogen Storage Disease Type 1a (GSD1a) NCT05095727

⁶³ Moderna CCO Arpa Garay からのインタビュー (2022. Sep 14)

⁶⁴ Australian Trade and Investment Commission, “[Moderna to build mRNA vaccine manufacturing facility in Australia.](#)” 11 January 2022.

上に、EU のワクチン輸出規制に苦しんだ。次のパンデミックに備え、国内にワクチン工場を確保しておきたいという意気込みが垣間見える。また、モデルナは豪州の大学や病院とともに mRNA に関する研究者育成を進めると発表している⁶⁵。モデルナ豪州オフィス幹部によれば、すでに Dengue 熱やマラリアについて研究者との連携が進み始めているという（8月23日ヒアリング）。

モデルナの製造拠点は米国、カナダ、英国、豪州が予定されている。日本も続いて製造拠点を誘致することで、日本国内のみならずアジア太平洋諸国向けにモデルナの mRNA 医薬品を供給することは可能であろう。mRNA に関する研究開発システム形成も利点の一つである。

他方で、日本独自の「勝ち筋」の技術についても、研究開発が着実に進展している。

注目すべきモダリティは自己複製型 RNA（レプリコン）である。

半導体で水平分業が進み、台湾の TSMC がファウンドリで世界を牽引しているのと同様、医薬品においても水平分業が進んでいる。バイオ医薬品の CDMO（受託開発製造）では富士フイルム、AGC など日系企業が積極的な能力増強や設備の買収を進め健闘している。ワクチン戦略は平時と有事の dual use の重要性を指摘し、経産省商務・サービスグループ生物化学産業課（バイオ課）の支援も始まった。

このように日本政府も注目する CDMO 成功の鍵は D（開発）と M（製造）の能力をいかに高度化できるかにかかっている。

半導体においては、ファウンドリである TSMC がシングルナノの先端半導体を作る微細加工技術が、台湾に戦略的不可欠性をもたらしている。これと同様のインパクトをもたらし得るのが、有効性が高く、副反応は少なく、冷蔵で流通可能なワクチンの製造技術である。

株式会社 ARCALIS（アルカリス、本社：千葉県柏市）は米国 Arcturus Therapeutics⁶⁶とともに、冷蔵保存可能な自己複製型 RNA ワクチンを、福島県南相馬市で原薬から製剤化まで一貫して生産できる国産ワクチンとして開発中である。mRNA ワクチンの製造特許は独 Bi oNTech、モデルナ、米 CureVac、そして Arcturus の 4 社でほぼ独占されている。アルカリスは新型コロナワクチンが市場に出る前から Arcturus からの技術移管を進めていた⁶⁷。現在、日本国内で医薬品適正製造基準（cGMP）を満たしたワクチン原薬製造ができるのはアルカリスのみである。

アルカリス社のワクチンは投与量が 5 μg と、ファイザーワクチンの 30 μg、モデルナワクチンの 100 μg と比較して圧倒的に少なく済み、そのため副反応も少ないと見込まれている。ARCALIS の南相馬工場は原薬製造施設が 2023 年に稼働予定であり、その年間生産量は 5kg とする見込み。これはワクチン 10 億回分の原薬を生産できることを意味する。製剤化できれば、我が国の人口を十分にカバーできるのみならず、量産して輸出することも可能となる。

また、VLP Therapeutics Japan 合同会社（米国 VLP Therapeutics の 100%子会社）も自己増殖

⁶⁵ 韓国では文在寅（ムン・ジェイン）政権（当時）が 2021 年 5 月の米韓首脳会談にあわせ、モデルナと CDMO 大手サムスンバイオロジクスとの提携を発表。主に韓国内向けに新型コロナワクチンが生産されてきた。豪州はさらに踏み込み、モデルナを直接誘致した。豪州のアカデミアの mRNA 研究とのシナジーが期待されている。

⁶⁶ 創業メンバーはかつて日東電工株式会社（Nitto）の米国拠点で勤務。<https://arcturusrx.com/about-arcturus/leadership/>

⁶⁷ アルカリス藤澤朋行社長へのヒアリング（2022 年 8 月 16 日）

RNA（レプリコン）ワクチンを開発中である。こちらはワクチン原薬ではタカラバイオ、原薬の製剤化については富士フィルムという二つの CDMO に開発製造を委託する体制になっている。VLP Therapeutics はこれまで日本医療研究開発機構（AMED）や、AMED の先進的研究開発戦略センター（SCARDA）から支援を得てきている。

有事に備え医薬品サプライチェーンを強靱化するためには、平時から冗長性を確保しておくことが大切である。アルカリス南相馬工場で原薬製造施設のみならず、製剤施設も早期にフル稼働できれば、国内で自己複製型 RNA ワクチンを一気通貫に生産できる体制を実現できる。西日本など日本中にコピープラントを建てることで国内の大量生産キャパシティも増強できる。自己複製型 RNA ワクチンの冷蔵保存できる強みは、製剤化でこそ実現できる。ここへの支援強化は有効な危機管理投資になるのではないか。

さらに、有効性が高く安全性も高く、かつ冷蔵保存可能な mRNA ワクチンおよび自己複製型 RNA（レプリコン）ワクチンは、次の感染症危機において迅速な国民へのワクチン接種につながる。冷蔵保存可能なワクチンは、東南アジアや台湾、太平洋島嶼国など向けのワクチン外交でも日本の武器になる。

2. mRNA 医薬という革新的なバイオ医薬技術 - 日本は今度こそキャッチアップできるのか？

<新型コロナで存在感を増した mRNA 医薬>

新型コロナのパンデミックにおいて、従来ワクチン開発には 10 年かかるものを 1 年以内に社会実装し、大勢の命を救った。浦島らは高齢者が多い 40 か国にフォーカスし、予防接種率が高ければ高いほど超過死亡率が低いことを見出し、アメリカ医師会雑誌の姉妹誌に報告した⁶⁸。裏を返せば、mRNA が開発されていなければ、さらに大勢の命が失われ、未だに社会経済の混乱が続いているだろう。

⁶⁸ Urashima M, et al. Association of life expectancy at 60 years of age before the COVID-19 pandemic and excess mortality during the pandemic in aging countries. JAMA NO (in press).

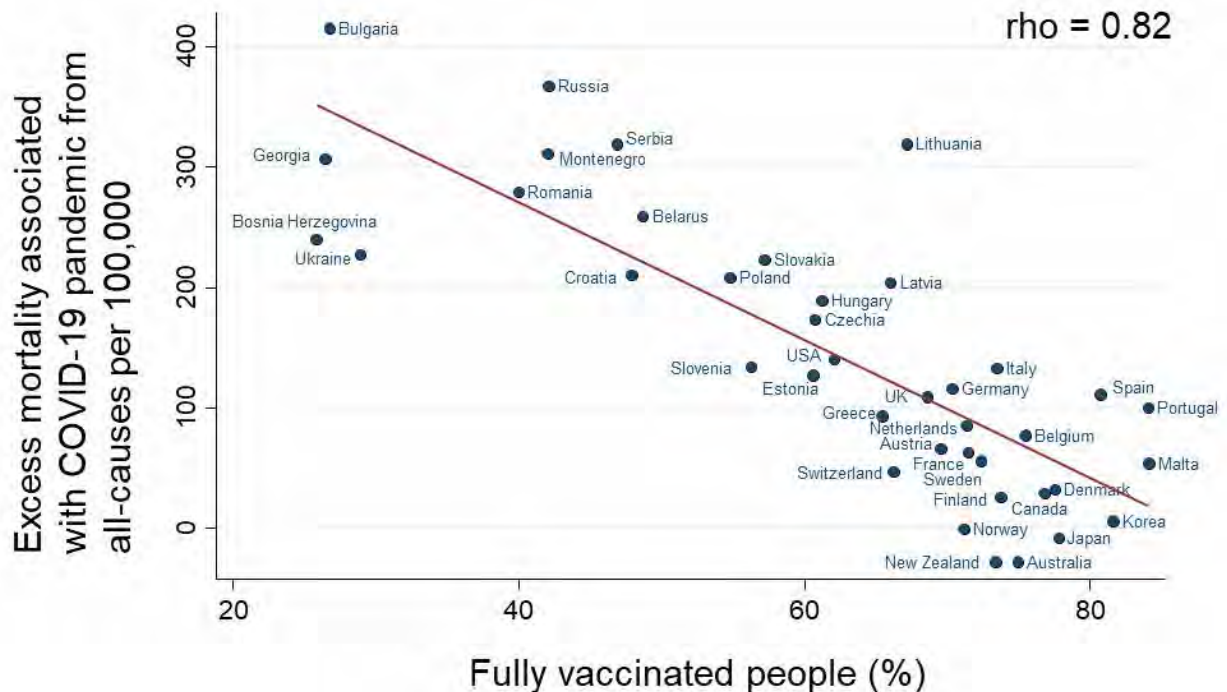


図 1. 高齢化が進んだ 40 か国におけるワクチン接種率と人口 10 万人当たりの超過死亡率の関係

mRNA 医薬は未だに進化を遂げており、従来株とオミクロン株 BA 1 に対する 2 価ワクチンが開発され、従来のワクチンより良好な抗体価の上昇を得た⁶⁹。さらにインフルエンザや RS ウイルスなど他のウイルス感染症に対しても臨床試験が進められており、1~2 年のうちに社会実装される見込みである。また、新型コロナ、インフルエンザ、RS ウイルスの 3 種混合ワクチンなど年に 1 回接種すればそれで済む時代がすぐそこまで来ている。つまりポストコロナになっても、今後毎年流行する感染症のワクチンの主流を成す可能性が高い。

加えて個別化がんワクチン (PCV) など mRNA モダリティを活用した治療法についての研究開発を進展させている。PCV は独メルクとの共同研究で、臨床試験は第 2 相まで進んでいる。冠動脈疾患に対する血管新生因子は第 2 相、稀な疾患や自己免疫疾患でも臨床試験、非臨床試験が行われている。さらに希少疾患に対する研究開発も進められている。よって今後開発される新薬のかなりの部分をこの mRNA 医薬が占める可能性もある。

<日本は今度こそキャッチアップできるのか？>

1970 年代遺伝子組み換え技術が登場し、80 年代には人工合成した蛋白質でできたバイオ医薬が実用化された。2000 年前後になるとバイオ医薬品の 1 つである抗体医薬が出現し、その後医療

⁶⁹ Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022 Sep 16. doi: 10.1056/NEJMoa2208343.

用医薬品市場を席捲。日本の製薬企業のほとんどがこのモダリティ革新に乗り遅れた⁷⁰。

バイオ医薬、特に抗体医薬の製造には動物細胞向けの大型培養タンクなどに多額の投資をする必要があるため、臨床試験に対して多額の投資リスクを負担する必要がある製薬企業と製造設備に対する投資リスクを負担する CDMO とで水平分業化が進んだ。バイオ医薬の製造設備が従来の低分子化合物の製造設備とは全く異なり、新規の設備投資や製造のノウハウの獲得が必要だったことが、分業が進んだ主因だ。しかし、抗体医薬の設備投資に比べれば mRNA 医薬 CDMO の投資額は少ないため今からの参入でも決して遅くはない⁷¹。

スイス・ロンザはバイオ医薬の CDMO 世界最大手としてモデルナと手を組んだ。韓国サムスンバイオロジクス、キャタレント、イタリアのマラバルも伸びている。一方米国のメルク、アルデブロンも mRNA 医薬に参入を図っている。日本企業の富士フイルム、AGC は新型コロナワクチンに関して海外で重要な役割を既に演じており、JSR、味の素、日東電工もあとに続く。しかし日本企業 CDMO でさえも海外に拠点を置く中、福島県南相馬に建設中のアルカリスは日本発の国内 mRNA 医薬 CDMO となる。

mRNA ワクチンによるアナフィラキシー反応などの強い副作用は LNP で使われるポリエチレングリコール類がトリガーとなることが多く、また発熱などの頻度が多い副作用はワクチンに含まれる RNA 量に依存する。よって、ウイルスによって RNA のシーケンスに大きな変更を加える、あるいはすべてを置き換えたとしても、副作用の発生する頻度は予測できる。その結果、低分子薬とは比較にならないくらい社会実装される成功確率が高い。一方、抗体医薬に比べて製造コストがかなり抑えられるメリットがある。

mRNA 医薬品世界市場は 2020 年 400 億ドルから 2030 年までに 1890 億ドル規模（4.7 倍）になると予測されている。抗体医薬品市場は同じ 10 年で 1470 億ドルから 3900 億ドル、ペプチド医薬品のそれは 290 億ドルから 720 億ドルに拡大するとみられ、mRNA 医薬品の成長速度は著しく早い。

3. mRNA ワクチンができるまで

それまで DNA を細胞内に導入する方法は多々あった。DNA は構造的に安定しており、細胞の遺伝子に組み込まれるので比較的容易であるからだ。一方、RNA は DNA とは比べものにならないくらい分解されやすい。血液や唾液、汗の中にさえ RNA を分解する酵素 RNase が存在するからである。そのため、RNA を細胞内に導入し、かつ導入細胞に蛋白を合成させることは至難の業であった。

1961 年：メッセンジャーRNA (mRNA)が発見された。

⁷⁰ 製薬業界を揺るがす mRNA という地殻変動 日経ビジネス (2022. 9. 12) pp36-41

⁷¹ 医薬品の CDMO が急成長した理由 日経ビジネス (2022. 9. 12) pp37

1965年：リポソームを試験管の中で合成することに成功。
1969年：試験管の中で mRNA から蛋白を合成することに成功
1971年：リポソームを薬物送達システム (drug delivery system [DDS]) で使用
1978年：mRNA をリポソームに封入し細胞に入れた。
1984年：試験管の中で mRNA を合成することに成功
1987年：合成 mRNA を陽イオン性脂質のリポソームに封入し、そして細胞に導入して蛋白を作らせることに成功した⁷²。
1990年：リポソームに包んだ mRNA をマウスに注射したところ筋肉細胞に蛋白が発現された⁷³。
1992年：mRNA が治療薬として使えるかラットで試された。
1993年：インフルエンザに対する mRNA ワクチンが開発されマウスで試された。
1995年：癌に対する mRNA ワクチンが開発されマウスで試された。
1997年：mRNA にフォーカスした会社が設立された (Metrix Biosciences ⇄ Argos ⇄ Commune)
2000年：CureVac がドイツのテュービンゲン(Tübingen)に設立された。
2001年：Polyethylene glycol (PEG)、陽イオン化可能、コレステロール、リンと結合した4種の脂質を含むナノパーティクルが開発された。
2005年：mRNA に含まれる uridine (U) を pseudouridine (ψ)に置き換えることにより、mRNA を投与した際の免疫反応を抑えることができることがカリコ博士らの研究グループにより発見された⁷⁴。

<解説>

mRNA をそのまま動物に投与すると自然免疫を刺激して強い炎症を引き起こす⁷⁵。mRNA はアデニン、グアニン、シトシン、ウラシルの4つの塩基で構成される。Transfer RNA (tRNA)はリポソームの蛋白質合成部位で mRNA 上の塩基配列(コドン)を認識し、対応するアミノ酸を合成中のポリペプチド鎖に転移させるためのアダプター分子である。tRNA では上記4つの塩基だけでなく、メチル化、アセチル化、シュードウリジン化、チオ化といった修飾塩基(modified RNA:これが文字って MODERNA の社名になった)が含まれる。カリコ博士の「uridine (U) を pseudouridine (ψ)に置き換える」という発想が mRNA ワクチンをヒトにも投与可能なものとした。モデルナおよびファイザー社のワクチンには pseudouridine にメチル基を加え 1-methylpseudouridine とし

⁷² Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Aug; 86(16): 6077-81.

⁷³ Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. Science. 1990 Mar 23; 247(4949 Pt 1): 1465-8.

⁷⁴ Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. Immunity. 2005 Aug; 23(2): 165-75.

⁷⁵ Ni H, Capodici J, Cannon G, Communi D, Boeynaems JM, Karikó K, Weissman D. Extracellular mRNA induces dendritic cell activation by stimulating tumor necrosis factor- α secretion and signaling through a nucleotide receptor. J Biol Chem. 2002 Apr 12; 277(15): 12689-96.

た mRNA が使われている⁷⁶。

2005 年 : lipid nanoparticles (LNPs) が工場で大規模生産できるようになった。

2008 年 : BioNTech が創設された。Novartis, Shire は mRNA 専門の部門を設立した。

2010 年 : Moderna が創設された。

2012 年 : 米国防高等研究計画局(Defense Advanced Research Projects Agency [DARPA])がワクチン研究に投資を開始した。対象となった製薬企業は以下である : Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi Pasteur, CureVac, Moderna⁷⁷

2012 年 : mRNA ワクチンのマウスを使った実験が始まる。

2013 年 : CureVac 支援のもと、ミュンヘン大学で狂犬病に対するワクチンの第 1 相臨床試験が実施され、安全性と抗体価の上昇を認めた⁷⁸⁻⁷⁹。しかし、CureVac は新型コロナに対するワクチン開発で遅れた、2021 年 9 月にやっと第 1 相試験の結果を発表した⁸⁰。

2015 年 : モデルナは鳥インフルエンザ(H10N8, H7N9)に対する mRNA ワクチンの臨床試験を開始し、2019 年に安全で十分な免疫反応が得られることを発表した⁸¹。また、季節性インフルエンザは毎年少しずつ抗原性を変え、時に豚インフルエンザウイルスと混合することで大きな変異を遂げる。これに対して複数のインフルエンザ蛋白に対する mRNA を作り、動物実験レベルではあるが、成功している⁸²。このようなユニバーサルインフルエンザワクチンは、毎年抗原性を変える季節性のインフルエンザに有効であろう。尚、この研究は NIH, NIAID だけではなく、Collaborative

⁷⁶ Karikó K. Modified uridines are the key to a successful message. *Nat Rev Immunol*. 2021 Oct; 21(10): 619.

⁷⁷ How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature briefing*. 12 Jan 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00019-w#ref-CR6>

⁷⁸ Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017 Sep 23; 390(10101): 1511-1520.

⁷⁹ Aldrich C, Leroux-Roels I, Huang KB, et al. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: A phase 1 trial. *Vaccine*. 2021 Feb 22; 39(8): 1310-1318.

⁸⁰ CV-NCOV-001 Study Group. Safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 : A phase 1 randomized clinical trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Sep; 133(17-18): 931-941.

⁸¹ Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine*. 2019 May 31; 37(25): 3326-3334.

⁸² Freyn AW, Ramos da Silva J, Rosado VC, et al. A Multi-Targeting, Nucleoside-Modified mRNA Influenza Virus Vaccine Provides Broad Protection in Mice. *Mol Ther*. 2020 Jul 8; 28(7): 1569-1584.

Influenza Vaccine Innovation Centers (CIVIC)やBioNTechからも研究支援を受けている。またモデルナはサイトメガロウイルスに対する多抗原 mRNA ワクチンを開発し動物実験で免疫反応を得られることを示した⁸³。他、HIV 感染⁸⁴、転移性悪性黒色腫患者に対しても BioNTech の開発した mRNA ワクチンは効果がある可能性が示唆された^{85 86}。

2018 年：LNPs を使った siRNA 薬、Patisiran (ONPATRO™)がトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスに効果があることが示され⁸⁷、承認された⁸⁸。

2020 年：新型コロナに対するファイザーとモデルナ社の mRNA ワクチンが緊急使用許可 (Emergency Use Authorization [EUA]) された。日本では第 3 相臨床試験の結果に加え、国内で第 1・2 相試験を 160 人、200 人で実施し、2021 年 2 月 14 日と 5 月 21 日にそれぞれ特例承認された⁸⁹。

2021 年：CureVac が開発した mRNA ワクチン (CVnCoV) の新型コロナに対する予防効果は 47% であったことが、4 万人を対象とした臨床試験で示された⁹⁰。CureVac の mRNA ワクチンは安く、冷蔵庫でも長持ちするため多くの国々が期待していた。CureVac のワクチンでは pseudouridine で RNA を修飾することなく、mRNA に含まれる uridine を使用していた。(おそらく) このため被験者の副作用が強く、mRNA の量を 12 microgram という少な目に設定せざるを得なかった。これに対して、ファイザー/BioNTech やモデルナは先に述べたように自然免疫反応を起こし難いように uridine の代わりに 1-methyl pseudouridine が使われた。その結果、ファイザーは 30 microg、モデルナは 100 microg まで副作用を抑えた形で接種できた。これが最も可能性の高い理由ではあるが、臨床試験中多種多様の変異株が出現したこと、保存温度が高くワクチンの状態が悪化したとの指摘もある。しかし、奇しくもカリコ博士らが実験室で示した現象、すなわち「ウイルスの RNA を修飾せずに導入すると強い自然免疫反応を起こすが、RNA の uridine (U) を pseudouridine (ψ) に置き換えることにより、mRNA を投与した際の免疫反応を抑えることができる」を実臨床で証明したようなものであった。さらに付け加えるならば、uridine (U) を pseudouridine (ψ) に置き換えるだけではなく、ファイザー/BioNTech やモデルナ社はさらにメ

⁸³ John S, Yuzhakov O, Woods A, et al. Multi-antigenic human cytomegalovirus mRNA vaccines that elicit potent humoral and cell-mediated immunity. *Vaccine*. 2018 Mar 14; 36(12):1689-1699.

⁸⁴ iHIVARNA consortium. Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection. *AIDS*. 2018 Nov 13; 32(17):2533-2545.

⁸⁵ Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017 Jul 13; 547(7662):222-226.

⁸⁶ Injection of Hope. <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-019-03072-8/d41586-019-03072-8.pdf>

⁸⁷ Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5; 379(1):11-21.

⁸⁸ Hoy SM. Patisiran: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Oct; 78(15):1625-1631.

⁸⁹ <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000856077.pdf>

⁹⁰ CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. *Nature Briefing* 18 June 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01661-0>

チル化を追加した点が勝敗を分けたと思われる。もちろん、RNA を修飾しない場合、uridine (U) を pseudouridine (ψ) に置き換える場合、uridine をメチル化する場合、1-methyl pseudouridine を使う場合の 4 群にランダムに振り分け新型コロナ予防効果と副反応の頻度を比較してみないと確かなことは言えないのであるが。逆に、修飾の仕方によってはより副反応を抑え、その結果ワクチンの中に含めることができる mRNA 量を増やし、予防効果をより高くし、変異株やコロナ+インフルエンザなど複数種類の mRNA を含めることが可能になるかもしれない。

このようにみえてくると、1980 年代より mRNA ワクチンのシーズがあった。しかし、新型コロナのパンデミックというニーズが発生してはじめてシーズとニーズがマッチングされた。mRNA ワクチンが開発されるまでの 30 年間、それは決して平坦な道ではなく、多くの研究者の大小の発見の積み重ねの上になりたっている。

追記。CureVac 社は猿を使った研究で non-coding region を最適化することにより RNA の修飾を行わずとも、ファイザーのワクチンに匹敵する効果をあげることができたと発表した⁹¹。

私たちは「巨人の肩の上に乗る小人」のようなものだとシャルトルのベルナールはよく言った。私たちが彼らよりもよく、また遠くまでを見ることができるのは、私たち自身に優れた視力があるからでもなく、ほかの優れた身体的特徴があるからでもなく、ただ彼らの巨大さによって私たちが高く引き上げられているからなのだと。mRNA ワクチンも 30 年以上前から続いてきた先人の努力の上に成り立っている。

第 2 節 自己複製型 RNA (レプリコン) ワクチン

次世代 mRNA ワクチンはレプリコン技術となるであろう - アクチュラスのレプリコン mRNA ワクチンを日本国内初 CDMO のアルカリスが製造する (2022 年 8 月 16 日藤澤朋行 CEO インタビュー)

1. 日本国内初 CDMO、アルカリス

日本初の mRNA ワクチンの CDMO である。総プロジェクト 600 億 (建設費)、原薬製造施設は復興補助金により 33 億円を受け着工済。23 年に竣工した後、同地域に LNP も含めた製剤工場の建設を目指している。アクセリド (Axcel ead) 51%、アクチュラス (Arcturus) 49% 出資の合併会社。細胞内で mRNA が増幅するレプリコンを使った次世代型 mRNA ワクチン開発会社で、ベトナムでは臨床試験を終え緊急使用許可 (EUA) を申請中である。シンガポールと米国でブースター接種を評価中で、日本でも EUA 申請予定である。さらにインフルエンザワクチンも開発中。

⁹¹ Gebre MS, Rauch S, Roth N, et al. Optimization of non-coding regions for a non-modified mRNA COVID-19 vaccine. Nature. 2022 Jan; 601(7893): 410-414. doi: 10.1038/s41586-021-04231-6.

新型コロナのパンデミックにおいて mRNA ワクチンが主流になった理由として、モデルナがウイルス配列公開後 48 日で臨床試験を開始するなど圧倒的な速さ、そして例えばインフルエンザワクチンに比べ生産効率が 100 倍以上など抜群の安さ、さらに有効性が 95% など従来のワクチンに比べて有効性が極めて高い。

しかし、新規参入障壁が高い。mRNA ワクチンの製造特許を持っているのはモデルナ、ビオンテック、キュアベック、アルクチュラスの 4 社が独占している。2020 年からアクセリドはアルクチュラスと交渉し、新型コロナワクチンが市場に出る前に提携を完了した。すでに技術移管も完了し、国内においてワクチン原薬を GMP 基準で製造できるのはアルカリスのみとなっている。さらに藤澤 CEO は mRNA 医薬で既に特許で固められている部分避けて独自の mRNA 技術特許を狙っていききたいとも意気込みを語った。

表 1. 自己複製 RNA ワクチンと従来型の mRNA ワクチンの比較

	アクチュラス	ファイザー・モデルナ
RNAタイプ	自己複製RNA (レプリコン)	mRNA
重症化予防率	95%	95~97% デルタ
感染予防率	55% デルタ+オミクロン	デルタ
管理温度	冷蔵	-70~-20
剤型	凍結乾燥	液剤
投与量	5 microgram	30 ~ 100 microgram
注射回数	2回	2回
副反応	少ない	高頻度
1回あたりのコスト	?	~\$19.5

2023年1月承認申請中の第一三共製mRNAワクチンは冷蔵保存（2～8度）が可能

2. 次世代 mRNA ワクチンはレプリコン技術となる理由

mRNA ワクチンがパンデミックの際に有効であることは、新型コロナで実証された。しかしながら現行のモデルナ、ファイザーの mRNA ワクチンは接種後に熱や倦怠感などを示す頻度が高く、かつ3か月目から抗体価が低下してくるといった難点がある。これを克服するのがレプリコン技術である。細胞内で mRNA ワクチンでは接種後の蛋白発現時間が 24 時間程度であったが、レプリコン技術を使ったワクチンではその発現が長持ちするため、抗体価上昇率と免疫持続時間が長くなる可能性がある。実際の動物モデルではその点が証明されている⁹²。臨床試験でも

⁹² Oa Connor MA, Hawman DW, Meade-White K, et al. A replicon RNA vaccine induces durable protective immunity from SARS-CoV-2 in nonhuman primates after neutralizing antibodies have waned. bioRxiv [Preprint]. 2022 Aug 9:2022.08.08.503239.

ファイザーなど他のワクチンに引けをとらない免疫反応を得た⁹³。さらに RNA の量が 10 分の 1 で済むということは生産速度が 10 倍になったことに等しい。

3. 次世代 RNA 医薬品メーカー、アクチュラス ARCTURUS therapeutics

現在レプリコン技術の競争がはじまっている。その中でもアクチュラスは自己増殖型 mRNA 技術 (Self-Amplifying STARR™ mRNA) とそれを運搬する技術 (LUNAR® Delivery) で特許をもって、臨床試験を実施している。加えて、国内 CDMO のアルカリスはアクチュラスのワクチンを大量生産するべく準備を進めている。また凍結乾燥品であるため、冷凍の必要がなく冷蔵で運搬できる点も大きな強みとなっている。現在臨床現場で使われている他のワクチンと同じだからである。

現在新型コロナに対する第 3 相臨床試験が LUNAR-COV19 ARCT-154 として進行中であり⁹⁴、ベトナムは緊急使用許可をだしている。2022 年 12 月、日本国内でも Meiji Seika ファルマ株式会社第 III 相臨床試験を開始した⁹⁵。アルカリス作成資料からはデルタ株とオミクロン株に対して 95% の重症化予防効果を示している (感染予防率は 55%)⁹⁶。モデルナやファイザーの高い発症予防効果は従来株のものであり、オミクロン株に対するものは決して高くないであろう (臨床試験データなし)。オミクロン株に対する抗体価も 54 倍と非常に高値で、この中間解析結果を受けてベトナム政府はアクチュラスのワクチンに対して緊急使用許可をだした⁹⁷。アクチュラスはさらにインフルエンザに対する mRNA ワクチン開発も前臨床の段階にあり、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症という希少疾患に対するトライアルも第 2 相まで進んでいる。

第 3 節 組換えタンパクワクチン

1. 現状と提言

2021 年に英国で開催された G7 サミットは、次のパンデミックで国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC) が宣言されてから 100 日以内に安全で有効なワクチンを利用可能にする 100 days mission というビジョンを掲げた⁹⁸。開発と生産のスピードでは mRNA と自己複製型

⁹³ Ong EZ, Yee JX, Ooi JSG, Syeni na A, de Alwis R, Chen S, Sim JXY, Kalimuddin S, Leong YS, Chan YFZ, Sekulovich R, Sullivan BM, Lindert K, Sullivan SB, Chivukula P, Hughes SG, Low JG, Ooi EE, Chan KR. Immune gene expression analysis indicates the potential of a self-amplifying Covid-19 mRNA vaccine. NPJ Vaccines. 2022 Nov 28; 7(1): 154.

⁹⁴ The ARCT-154 Self-Amplifying RNA Vaccine Efficacy Study (ARCT-154-01) (ARCT-154-01) NCT05012943

⁹⁵ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/pressrelease/2022/detail/pdf/221213_01.pdf

⁹⁶ アルカリス社長インタビューより 2022 年 8 月 16 日

⁹⁷ Emergency Use Authorization (EUA) application for ARCT-154 submitted to Vietnam Ministry of Health <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-therapeutics-announces-fourth-quarter-and-full-year-0>

⁹⁸ G7 カービスベイ保健宣言 <https://www.mofa.go.jp/mofaj/files/100200084.pdf>

RNA というモダリティへの期待が高い。ただし、新型コロナで明らかになったとおり、ワクチン接種は1回で終わらない可能性がある。新型コロナワクチンは追加接種を数年間も続けなければならない。また冷凍保存が必要な mRNA ワクチンは、コールドチェーンがボトルネックとなり、アフリカの途上国をはじめ遠隔地や山間部への配送が進まない課題にも直面している。

したがって、ワクチンなど医薬品のモダリティは、国が戦略的にポートフォリオを組む必要がある。さまざまな強みを持つモダリティを手札で持っておき、平時から育成しておく。そして有事にはタイミングを見極め、最適な手札を出し続けられる体制を備えるべきである。

ここで有望なのが、組換えタンパクワクチンである。組換えタンパクワクチンは mRNA ワクチンに比べ細胞培養の手順が必要となり、製造にかかる時間の長さでは mRNA ワクチンに軍配が上がる。しかし、副反応が低く、冷蔵保存が可能であるという、現状の mRNA にない強みがある。

米国 Novavax が開発し武田薬品工業が製造している組換えタンパクワクチンは、有効性がファイザーやモデルナの mRNA ワクチンと同様に極めて高く（従来株に対しては 96%と mRNA ワクチンと同等の効果を示した⁹⁹）、しかも副反応が少なく（発熱頻度は 10%未満）、冷蔵保存が可能という技術的な優位性がある。

さらに、Novavax 社は新型コロナとインフルエンザの両方に有効な混合ワクチンも開発中である。新型コロナワクチンについては今後数年、定期的な追加接種が必要になる見込みである。新型コロナとインフルエンザの混合ワクチンが実用化できれば、副反応が低く、国民への負担が軽いワクチンの定期接種が期待できる。

組換えタンパクワクチンは塩野義、仏サノフィおよび英国グラクソ・スミスクライン（GSK）が開発を進めてきたが、承認と実用化においては Novavax が先行した。Novavax ワクチンの高い有効性の秘訣はアジュバントにあった。そのアジュバントは、日系企業 AGC の CDMO 部門、AGC Biologics のシアトルおよびコペンハーゲンの拠点で製造され¹⁰⁰、武田薬品の光工場（山口県）に供給されている。つまり Novavax ワクチンについては mRNA ワクチンと比べ、製造プロセスにおいて日系企業の関与が多い。アジュバント及び製剤の大量生産技術を磨き、また開発についても研究を進めることで、次のパンデミックにおけるワクチン開発・生産において日系企業の活躍が期待できる。

また Novavax 社はインドを本拠地とする世界最大のワクチンメーカーSII（Serum Institute of India、インド血清研究所）と提携しており、米国での接種需要にはメイド・イン・インドのワクチンを供給する計画である¹⁰¹。Quad ワクチンパートナーシップの新たなスキームとして、米 Novavax、日本の武田薬品工業、インドの SII という連携も検討できるのではないかと。

⁹⁹ 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1172-1183.

¹⁰⁰ 2020年8月18日付、AGC リリース https://www.agc.com/news/detail/1201205_2148.html

¹⁰¹ “Novavax and SII are key partners in the manufacturing of Novavax’ vaccine, marketed by Novavax as Nuvaxovid and by SII as Covovax.” <https://ir.novavax.com/Novavax-COVID-19-Vaccine-Recognized-in-U-S-Government-Delegation-Visit-to-Serum-Institute-of-India>

2. 武田薬品工業の新型コロナワクチンへの取り組み¹⁰²

武田薬品工業は、新型コロナウイルス感染症ワクチンの日本への導入と安定的な供給確保のため、日本政府、ノババックス社およびモデルナ社と提携した。ノババックス社との提携を通じて、これまで培ってきたグローバルレベルの製造・供給能力を活かし、ノババックス社の新型コロナウイルス感染症ワクチン候補の開発と商業化の責務を負っている。またモデルナ社および厚生労働省との三者間提携の一環として、モデルナ社の新型コロナウイルス感染症ワクチンを輸入し、供給している。また、武田薬品工業はジョンソンエンドジョンソン社グループのヤンセンファーマが開発した1回投与の新型コロナウイルス感染症ワクチンを製造するために、武田薬品工業の Deng 熱ワクチン候補の製造用に確保していた IDT 社（ドイツ）の生産施設を3か月間活用することについて契約した。なお、この3か月の期間は終了した。新型コロナウイルス感染症対策に効果的な治療薬やワクチンを迅速に研究・開発・提供し、また将来のパンデミックへの対策を備えるという共通の目標に向けて、パートナー企業およびアライアンスメンバーと取り組むとホームページで述べている。

<ノババックス 組み換え蛋白ワクチンの製造過程¹⁰³>

従来ウイルスそのものを不活化してワクチンとして用いていた。しかし最近の遺伝子工学の技術を用いて人の免疫細胞に認識されるウイルス表面の蛋白をナノパーティクル上に発現させることでウイルスと似た形をとることができる。新型コロナのワクチンの場合、ウイルスが細胞に感染する際に重要なスパイク蛋白、これは免疫細胞のターゲットにもなるが、これをナノパーティクルに3つ発現させ、SARS-CoV-2 に似せてある（図1）。

¹⁰² <https://www.takeda.com/ja-jp/announcements/2022/Nuvaxovid/>

¹⁰³ <https://www.novavax.com/science-technology/recombinant-protein-based-nanoparticle-vaccine-technology>

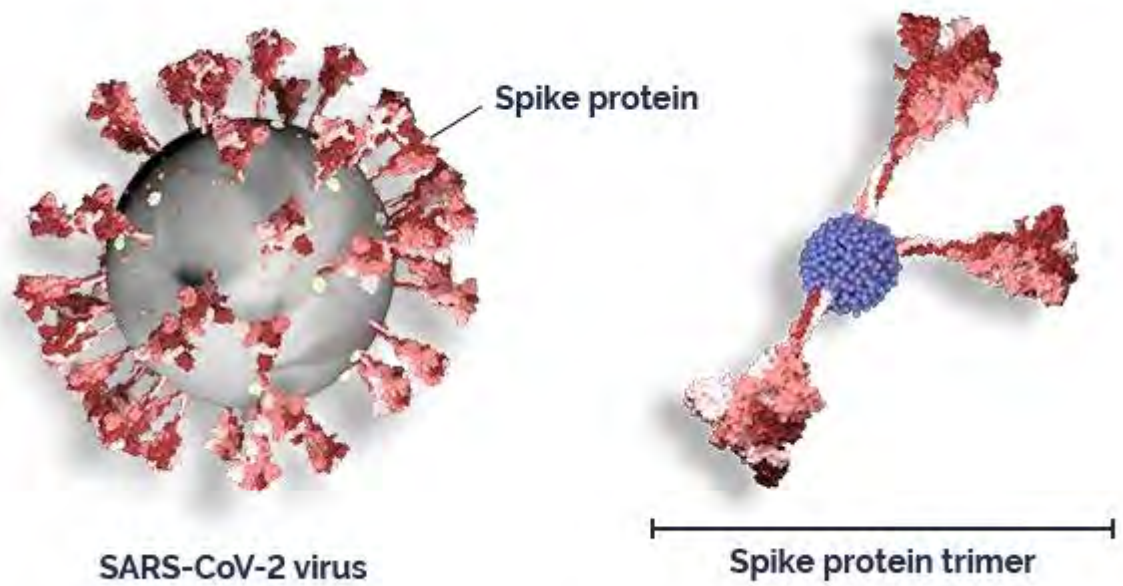
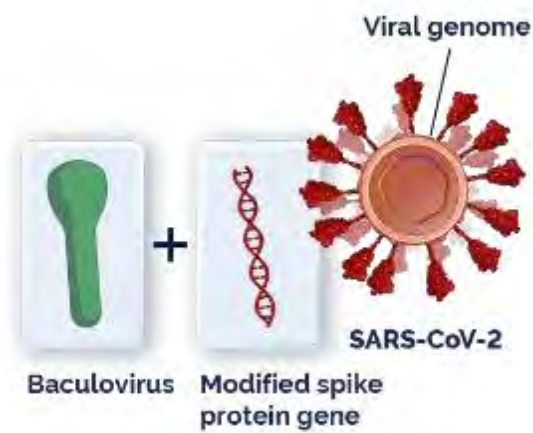
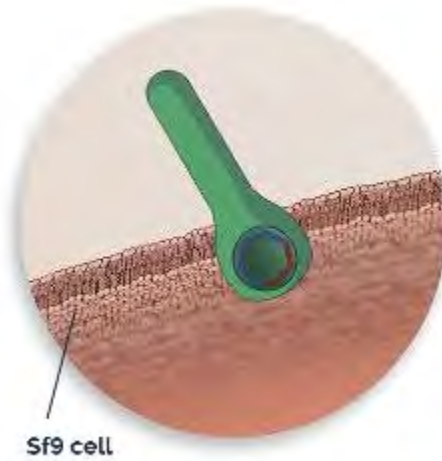


図 1. SARS-CoV-2 とノババックスワクチンに使用するスパイク蛋白トリマー

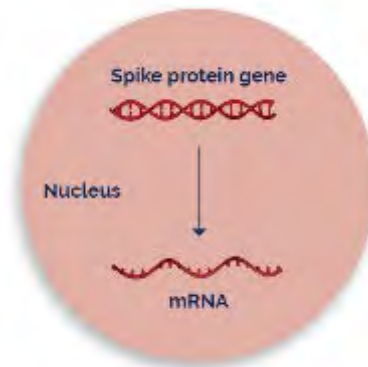
- 1) 免疫細胞が反応する抗原を同定し（新型コロナの場合スパイク蛋白）、それを規定する遺伝子を修飾して昆虫の細胞に感染するバキュロウイルスに導入する。



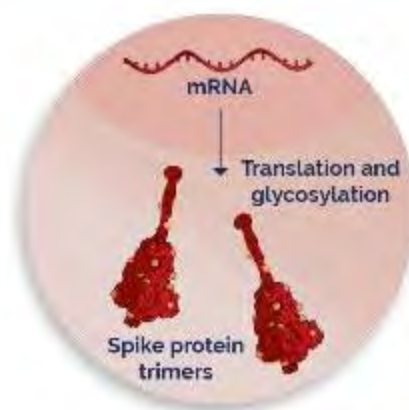
- 2) 組み換え遺伝子を含むバキュロウイルスを蛾の細胞である Sf9 細胞に感染させ、これらの細胞内で増殖する。



3) この増殖過程でバキュロウイルスからのスパイク蛋白を規定する遺伝子は Sf9 細胞の核内に入り、mRNA に転写される。



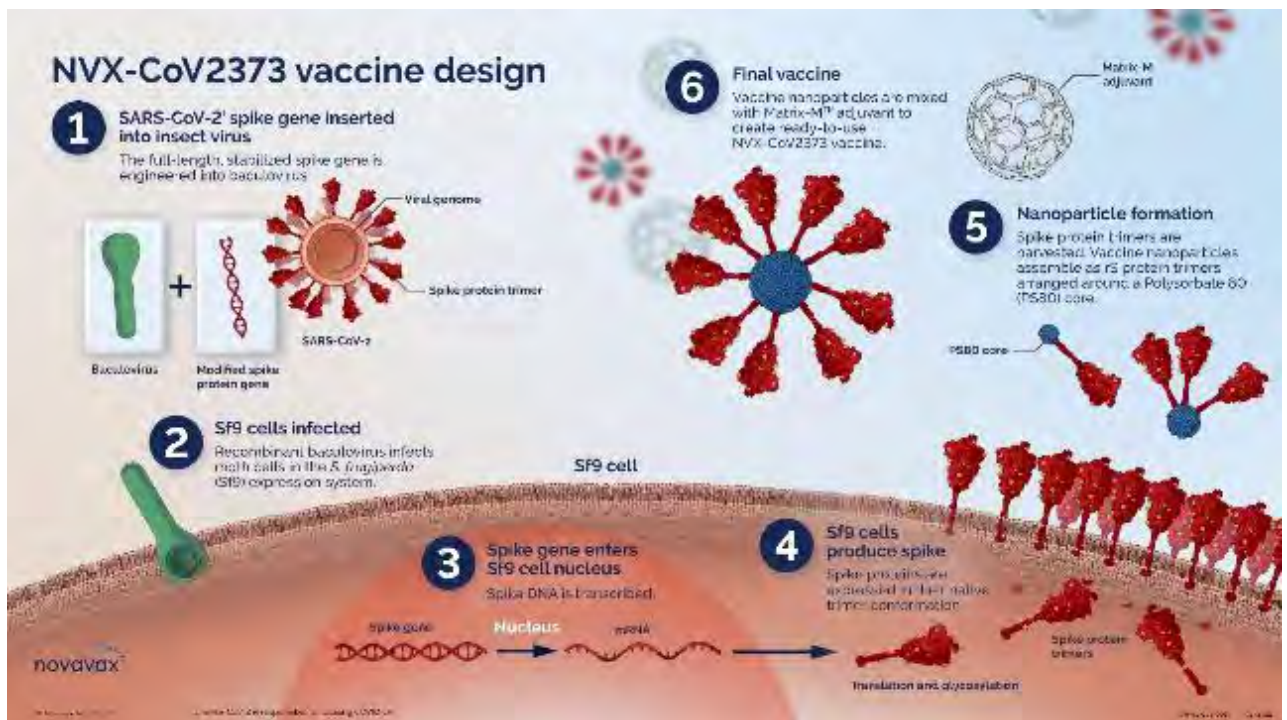
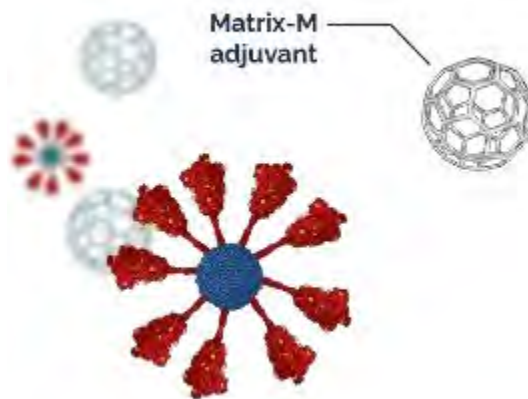
4) Sf9 細胞は大量の組み換え抗原蛋白（スパイク蛋白）を産生する。



5) 組み換え抗原蛋白は Sf9 細胞表面から回収され、純化され、ナノパーティクル（ポリソルベート 80 : PS80）の表面に接地させられる。



6) ナノパーティクルの表面に接地させられた組み換え抗原蛋白はマトリクス M というアジュバントと共にワクチンとして使用される。



〈ノババックス アジュバント〉

組み換え蛋白抗原だけのワクチンでは十分な免疫反応を惹起できない。そこでアジュバントという免疫反応を非特異的に刺激する物質がワクチンに添加される。そのことで、免疫細胞が組み換え蛋白抗原をよりよく認識し、しかもそれをより長く記憶するのを助ける。ノババックスは独自のアジュバント技術であるマトリックス M を開発した。これは、チリのキラヤサポナリア（キラヤ）の木の樹皮に在るサポニンから作られる。

ノババックス社は、独自のプロセスによってマトリックス M を生成する。その結果、高倍率の顕微鏡で見ると、蜂巢状の非常に小さな球状の粒子が生成される。マトリックス M アジュバント粒子は人間の髪の毛よりも小さい。



1) キラヤの剪定

木全体を伐採するのではなく枝の一部をはさみ切る、いわゆる剪定で樹皮を収穫する。そのことでサポニンは持続可能な方法で収穫される。



この天然由来の製品に対する需要が高いため、サポニン生産樹木の収穫は厳しく規制されている。持続可能な供給を確保するために、林業と生産の慣行に多額の投資が行われている。チリの

法律では、土地所有者はキラヤサポナリアモリーナの木を伐採するための特別な許可が必要であり、5年ごとにバイオマスの35%までしか剪定できない。特別に設計された、影響の少ない収穫方法が開発された。収穫は再植林の努力と結びついている。サポニンの抽出方法も、効率と品質を向上させるために絶えず見直されている。

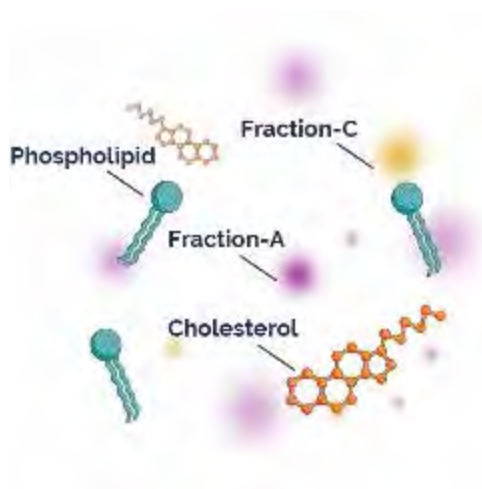
2) 樹皮の処理

樹皮抽出物はフラクションAとフラクションCに加工され、凍結乾燥（凍結乾燥）される。これらの粉末には、「生の」サポニン分子が含まれる。



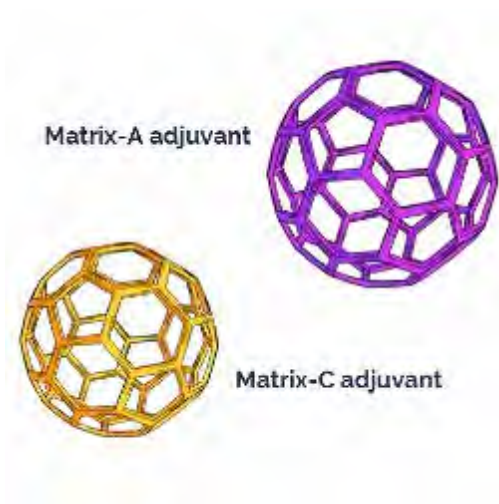
3) 製剤の液体化

フラクションAとフラクションCはリン脂質とコレステロールを配合することで独特のナノ構造をとり液状化する。



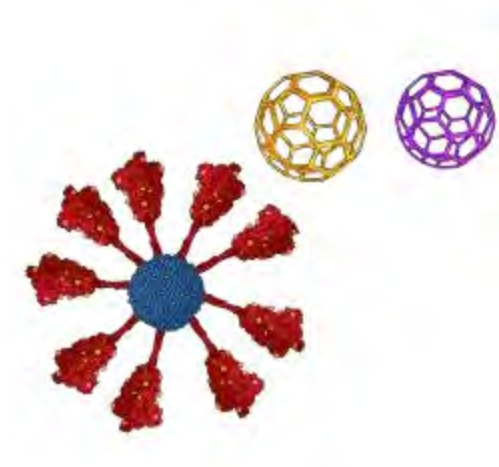
4) マトリックスMアジュバント形成

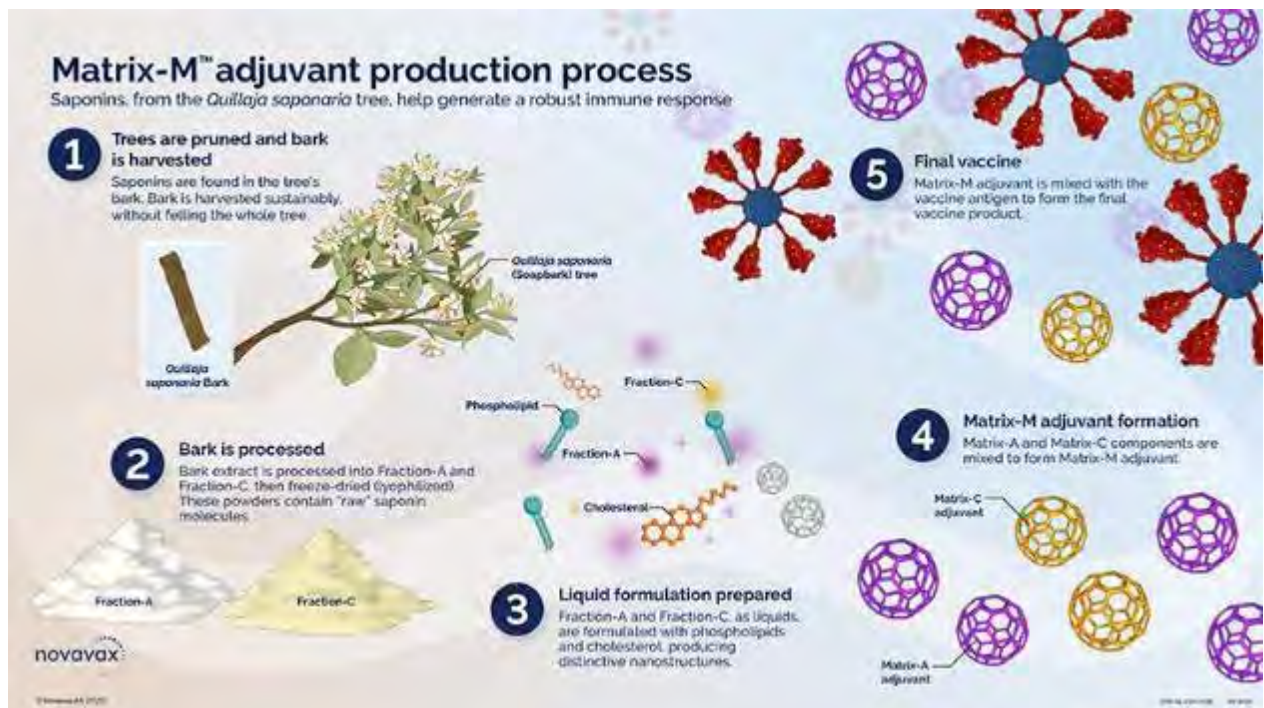
マトリックスAおよびマトリックスCを混合して、マトリックMを形成する。



5) ワクチンの仕上げ

マトリックス M アジュバントは組み換え蛋白抗原と混合され、最終的なワクチン製品となる。





サポニンワクチンだけでなく、食品産業やその他の場所でも使用されている。製薬産業は、生産されるサポニンの総量のほんの僅かしか使用していない。ただし、これらのサポニンは非常に高品質で、持続可能な供給の一部である必要がある。

3. ノババックス ランダム化臨床試験の結果

イギリスにおける多施設共同ランダム化臨床試験—従来株に対しては 96%有効：mRNA ワクチンと同等¹⁰⁴

2020年9月28日から11月28日までイギリスにおいて15,187人をランダムにNVX-CoV2373かプラセボに1:1の比率で割り付けた。3週間空けて2回接種し、2回目の接種以降7日以上経ってからの新型コロナ感染を臨床症状と発症後3日間の連日PCR検査で判定した。新型コロナに感染した人はワクチン群で10人、プラセボ群で96人であり、その予防効果は90% (95%信頼区間: 80%~95%)であった。ワクチン群10人の中に重症例あるいは死亡例は無かった。この10人中8人はアルファ株によるものだった。重症例5人は全員プラセボ群から発生していた。

事後解析において、アルファ株に対する感染予防効果は86% (95%信頼区間: 80%~95%)であった。一方、従来株に対しては96% (95%信頼区間: 80%~100%)であり、先行したファイザ

¹⁰⁴ 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1172-1183.

一やモデルナ社の mRNA ワクチンの臨床試験はアルファ株が出現する前に実施されたため 94～95%であったと考えると mRNA ワクチンと比較して遜色は無いものと思われた。

ワクチン群で最も多い副作用は接種部位の圧痛（押すと痛い）が 58%（1 回目）と 80%（2 回目）にあり、自発痛（押さなくても痛い）が 18%（1 回目）と 16%（2 回目）だった。程度は軽く、だいたい 2～3 日で軽快した。65 歳以上に比べて 64 歳以下で痛みが強くでる傾向にあった。

ワクチン群で 3 人に重篤な有害事象が発生した。1 人は 1 回目の接種後 40 度の発熱、2 人目は 2 回目接種後に同じく 40 度の発熱、3 人目は接種後に新型コロナに罹患していることが判明した。

	1 回目接種後	2 回目接種後
38 度以上の発熱	2.0%	4.8%
39 度台の発熱	0.4%	0.6%
40 度台の発熱	0.01%	0.01%

	ワクチン群	プラセボ群	差
非自発報告	25.3%	20.5%	4.8%
重篤な有害事象	1.0%	0.8%	0.2%
診療を要した非特定有害事象	3.8%	3.9%	-0.1%
2 回目接種を中止したケース	0.3%	0.3%	0.0%

ワクチン群で心筋炎が 2 回目接種後 3 日目で 1 例発生したが、ワクチンによる副作用も考えられたが、安全性委員会はウイルス性心筋炎の方が考えやすいとした。この患者は入院 2 日目で完全に回復した。ワクチン接種後のアナフィラキシー反応は発生せず、ワクチンを接種したことで新型コロナの重症度が増したと思われる症例も認められなかった。

ワクチン群、プラセボ群から 1 人ずつ死亡者がでていますが、いずれもワクチン 1 回目接種後に新型コロナに感染しその後重症化した 2 例であった（アウトカム発生は 2 回の接種後 7 日目を以降に発生した新型コロナ感染であったため、この 2 例は解析には含まれていない）。

アメリカ・メキシコにおける多施設共同ランダム化臨床試験—従来株に対しては 100%有効 : mRNA ワクチンと同等¹⁰⁵

2020 年 12 月 27 日から 2022 年 2 月 18 日までアメリカおよびメキシコにおいて 29,949 人をランダムに NVX-CoV2373 かプラセボに 2 : 1 の比率で割り付けた。3 週間空けて 2 回接種し、2 回目の接種以降 7 日以上経ってからの PCR 陽性新型コロナ感染をアウトカムとした。そのアウトカムはワクチン群で 14 人、プラセボ群で 63 人であり、その予防効果は 90%（95%信頼区間 :

¹⁰⁵ 2019nCoV-301 Study Group. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. N Engl J Med. 2022 Feb 10; 386(6): 531-543.

83%～95%)であった。中等症 10 例、重症の 4 例はいずれもプラセボ群から発生しており、中等症以上のワクチン予防効果は 100% (95%信頼区間: 87%～100%)であった。およそ 8 割が変異株であり、そのうち 9 割がアルファ株であった。変異株に対する予防効果は 93% (95%信頼区間: 84%～97%)であった。

イギリスでの臨床試験結果同様、有害事象は軽微で短期間のものが多かった。下表より 2 回目で全身症状がワクチン群で出現しやすく、それでもその頻度は頭痛 2.6%、倦怠感 5.6%、発熱 5.4%程度であった。

	ワクチン群	プラセボ群	差
頭痛			
1 回目グレード 3/4	0.81/0.03%	0.70/0.01%	0.11/0.02%
2 回目グレード 3/4	2.99/0.04%	0.43/0.02%	2.56/0.02%
倦怠感			
1 回目グレード 3/4	0.76/0.04%	0.60/0.02%	0.16/0.02%
2 回目グレード 3/4	6.26/0.05%	0.69/0.02%	5.57/0.03%
発熱 38 度台以上全て			
1 回目グレード 1～4	0.37%	0.37%	0.0%
2 回目グレード 1～4	5.68%	0.28%	5.40%
高熱 40 度台			
1 回目グレード 3/4	0.04/0.03%	0.07/0.01%	-0.03/0.02%
2 回目グレード 3/4	0.36/0.01%	0.04/0.00%	0.32/0.01%

国内使用可能なコロナ 4 ワクチンの比較¹⁰⁶

下表からはファイザー、モデルナの mRNA ワクチン接種後は発熱、倦怠感、頭痛の頻度がアストラゼネカとノババックスと比べて多いのが判る。しかし、リソースが違うので単純な比較はできない。特に倦怠感や頭痛は主観的な症状であるためプラセボ効果があることから差し引きしなくてはならない。論文からはファイザーのワクチンで倦怠感が 14%、頭痛が 8%と考えられた。

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ	ノババックス UK	ノババックス US/MX
従来株への有効性	95%	94%	70%	96%	100%
変異株への有効性				86%	93%
倦怠感	60%	63%	11%		5.6%

¹⁰⁶ https://news.tv-asahi.co.jp/news_society/articles/000252040.html

発熱	33%	40%	1.7%		5.4%
頭痛	44%	48%	9.7%		2.6%
	厚労省			上記論文	

4. ノババックスの進化

〈変異株への対応〉

ウイルスに遺伝子変異を起こせば、それに応じてバキュロウイルスに導入する遺伝子を書き換えるだけで対応できる。

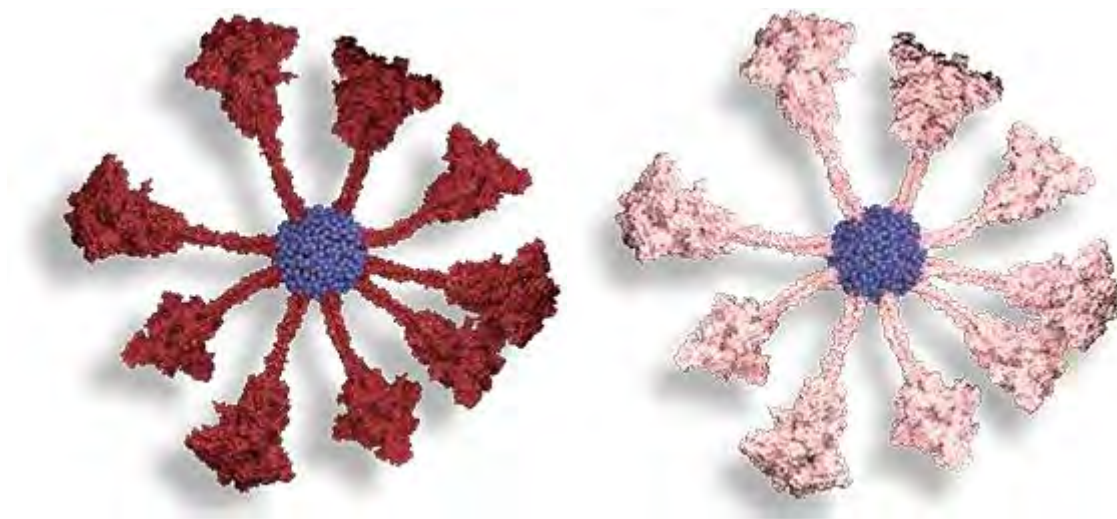


図2. オリジナル株（左）と変異株（右）

実際、オミクロン株に対してワクチンが開発されたが、2022年7月18日現在、臨床試験はまだはじまっていない（NCT05372588）。

〈ノババックス 他のウイルスへも対応可能〉

この組み換え蛋白ワクチンは SARS-CoV-2 だけではなく、インフルエンザ、エボラなどにも応用できる。



図3. SARS-CoV-2 (左)、インフルエンザ (中)、エボラ (右)

季節性インフルエンザに関してノババックスワクチンあるいは通常のインフルエンザワクチンにランダムに振り分け、免疫反応が比較された。元々非劣性試験であったため、優性については議論できないが、通常のインフルエンザワクチンよりもノババックスワクチンの方が強い免疫反応を得ている¹⁰⁷。臨床的なインフルエンザの発症予防あるいは死亡抑制効果は今後の臨床試験にかかっている。

さらにRSウイルスにも臨床試験を進めており、2003年にパンデミックとなったSARS、2012年に中東や韓国で流行したMERSに対するワクチンも前臨床に入った。マラリアに対しては第2b相試験、エボラについては第1相試験を実施中である。

<ノババックス 従来株と変異株の混合ワクチン>

また1つのナノパーティクルに1種のウイルスの従来株と変異株など2つ以上を1つのワクチンの中に入れ込むことができる。

¹⁰⁷ Shinde V, Cho I, Plested JS, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jan;22(1):73-84.

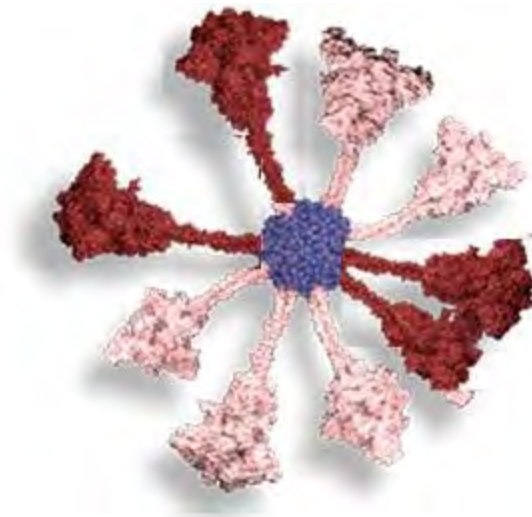


図4. 従来株と変異株など2つ以上を組み合わせることができる

〈ノババックス 従来株と変異株の混合ワクチン〉

新型コロナとインフルエンザといった2種類のウイルスの遺伝子を1つのワクチンに入れ込む試みもしている。この場合、新型コロナの組み換えスパイク蛋白の全長とインフルエンザの4種類の組み換えヘモアグルチニンを使用する。実際動物実験レベルではあるが、新型コロナ、インフルエンザの双方に対して1種類のワクチンを接種したのと同等の免疫反応を得ている¹⁰⁸。そのことを受け、第1・2相臨床試験が実施されたが結果はまだ発表されていない (NCT04961541)¹⁰⁹。

第4節 植物由来ウイルス様粒子ワクチン

1. 現状と提言

新型コロナのパンデミックが世界に襲い掛かったことを契機に、mRNA や組換えタンパクなど、実に多くのモダリティの研究開発が加速した。その中でも、日本企業が先頭集団に食い込んでいくモダリティが、植物由来ウイルス様粒子ワクチンである。

田辺三菱製薬は、連結子会社であるメディカゴ社（本社カナダ、長尾隆 CEO）を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチン（CoVLP）を開発した¹¹⁰。カナダで実施された第3相二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験（実薬 4,094 人対偽薬 3,635 人）の結果では、デルタ株、ガンマ株に対する有効性はそれぞれ 75.3%、88.6%と良好で、GSK のアジュバント（AS03）を併用

¹⁰⁸ Massare MJ, et al. Combination Respiratory Vaccine Containing Recombinant SARS-CoV-2 Spike and Quadrivalent Seasonal Influenza Hemagglutinin Nanoparticles with Matrix-M Adjuvant. bioRxiv. Preprint posted online May 5, 2021. doi: 10.1101/2021.05.05.442782.

¹⁰⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04961541?term=Novavax&type=Intr&draw=2&rank=7>

¹¹⁰ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. Nat Med. 2021 Jun;27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

した新型コロナワクチン COVI FENZ としてカナダ当局の承認を受けた¹¹¹。

本試験はカナダに加え、イギリス、メキシコ、ブラジルでも症例が追加され全部で 24, 141 人を巻き込んだ大規模国際臨床試験に発展した¹¹²。デルタ株に対して 74%の予防効果があり、中等から重症を 79%予防した。CoVLP 群で最重症化あるいは死亡したものはいなかった。

植物由来ウイルス様粒子ワクチンには、以下のような強みがある。

- ✓ 迅速、安価、そして大量に生産できる。1 工場 1 か月で 1,000 万回分の生産が可能¹¹³、つまり 10 の工場ですら月に 1 億回分を生産できる。植物とはタバコであるが、ニコチン等の有害成分を完全に除外した形で精製可能である。タバコ農家を復活させる経済効果も期待できる。
- ✓ 冷凍保存の必要がなく冷蔵（2~8°C）保存で十分であり、運搬保管が容易である。
- ✓ 植物ウイルス様粒子はメカニズムから考えると、理論上は、mRNA ワクチンのような筋肉注射だけでなく、経鼻や経口で投与できる可能性がある。新型コロナでは国民の 8 割に接種するのに半年以上を要したが、経鼻経口のワクチンであればより迅速に接種を進めることができる。
- ✓ 植物由来ウイルス様粒子ワクチンは本物のウイルスに大きさも形もよく似ているので、強い免疫を惹起し、これを長期に維持することが期待される。
- ✓ ユニバーサルワクチンとしても使い得るため、パンデミックワクチンに適しているし、季節性インフルエンザ用ワクチンなど平時にも使える。新型コロナワクチン COVI FENZ 以外にも B 型肝炎、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザワクチンが開発途上である。
- ✓ 植物を使って抗体医薬の開発にも応用できる：エボラウイルスに対して開発された抗体治療薬の ZMapp は第 3 相ランダム化臨床試験が実施され、一定程度の効果を認めた¹¹⁴。
- ✓ 癌に対する免疫治療にも応用可能。
- ✓ 養殖魚の疾病予防に有効な「食べるワクチン植物」としても応用可能である¹¹⁵。

mRNA ワクチンは脂肪滴に mRNA を包埋し、筋肉に注射して、筋肉細胞を工場としてウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させ、免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子ワクチンでは、筋肉細胞ではなく植物細胞を工場として使う。抗原として使いたいウイルス蛋白エピトープをコードする遺伝子と植物細胞で発現するように特殊な遺伝子とを挿入してベクターを作る。これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に

¹¹¹ <https://medicago.com/en/press-release/covi-fenz/>

¹¹² CoVLP Study Team. Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2022 Jun 2; 386(22):2084-2096.

¹¹³ Hemmati F, Hemmati-Dinarvand M, Karimzade M, et al. Plant-derived VLP: a worthy platform to produce vaccine against SARS-CoV-2. *Biotechnol Lett.* 2022 Jan; 44(1):45-57. doi: 10.1007/s10529-021-03211-0.

¹¹⁴ PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13; 375(15):1448-1456.

¹¹⁵ プレスリリース 養殖魚の疾病予防に有効な「食べるワクチン植物」を葉緑体工学で開発 <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/pdf/p202108231300.pdf>

植物を漬け、ビニールハウスで4日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する。よってビニールハウスが工場となり、太陽の光が動力源となる。ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中にRNAやDNAを持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない。

実際に植物由来の新型コロナウイルス様粒子ワクチン、COVIFENZの第1相試験では中和抗体が感染者回復時血漿の10倍以上にまで上昇した¹¹⁶。植物由来ウイルス様粒子によるインフルエンザワクチンの第3相ランダム化臨床試験が実施され、64歳以下1万人以上を対象とした研究ではプラセボと比較して予防効果があることが示され、65歳以上1万人以上を対象とした研究では従来のインフルエンザと同等の予防効果があることが示された¹¹⁷。

2. 日本は mRNA ワクチン開発で出遅れたが、植物由来ウイルス様粒子ワクチン開発では先頭集団にいる。

新型コロナのパンデミックが発生したことにより実に多くのワクチン技術や治療薬の研究開発が加速した。200近いワクチンが開発されるあるいはWHOの認めるリスト¹¹⁸中で、特にファイザーおよびモデルナの mRNA ワクチンが新型コロナのパンデミックを鎮めるのに大きな役割を果たしたことは周知の事実である。

日本では新型コロナ前から第一三共は mRNA ワクチンを研究開発しており、今後も mRNA ワクチン分野に投資するべきではあるが、世界の先頭集団である米国とドイツには遅れをとっているのが現状である。

一方、田辺三菱製薬は、カナダの連結子会社であるメディカゴ社 (Takashi Nagao CEO) を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチンの開発¹¹⁹を進めている。カナダで実施された第3相臨床試験 (実薬 4,094 人对偽薬 3,635 人) の結果では、デルタ株、ガンマ株に対する有効性はそれぞれ 75.3%、88.6%と良好で、GSKのアジュバントを併用した新型コロナワクチン COVIFENZ としてカナダ当局の承認を受けた¹²⁰。

植物由来ウイルス様粒子ワクチンの技術では、日本も先頭集団に食い込んでいる状況である。このワクチンは迅速、安価、そして大量に生産できるだけでなく、冷凍保存の必要がなく冷蔵で大丈夫な上、理論上は筋肉注射ではなく、経鼻で接種できる可能性がある。植物由来ウイルス様粒子ワクチンは本物のウイルスに大きさも形もよく似ているので、強い免疫を惹起し、これを長期に維持することが期待される。さらにユニバーサルワクチンとしても使い得るため、パンデ

¹¹⁶ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

¹¹⁷ Ward BJ, Makarkov A, Séguin A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults (≥65 years): two multicentre, randomised phase 3 trials. *Lancet.* 2020 Nov 7; 396(10261):1491-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32014-6.

¹¹⁸ [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)

¹¹⁹ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

¹²⁰ <https://medicago.com/en/press-release/covifenz/>

ミックワクチンとしては適しているし、季節性インフルエンザ用ワクチンなど平時にも使える。

3. 筋肉ではなく、植物を工場として抗原を発現したウイルス様粒子が作られる

植物を使ってワクチンを作るとは一体どういうことなのか？

mRNA ワクチンは脂肪滴に mRNA を包埋し、筋肉に注射して、筋肉細胞を工場としてウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させ、免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子ワクチンでは、筋肉細胞ではなく植物細胞を工場として使う。抗原として使いたいウイルス蛋白エピトープをコードする遺伝子と植物細胞で発現するように特殊な遺伝子とを挿入してベクターを作る (図 1)。これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に植物を漬け、ビニールハウスで 4 日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する (図 2)。よってビニールハウスが工場となり、太陽の光が動力源となる。

植物を工場として抗原を発現したウイルス様粒子がワクチンとして精製される過程を示す (図 1)。

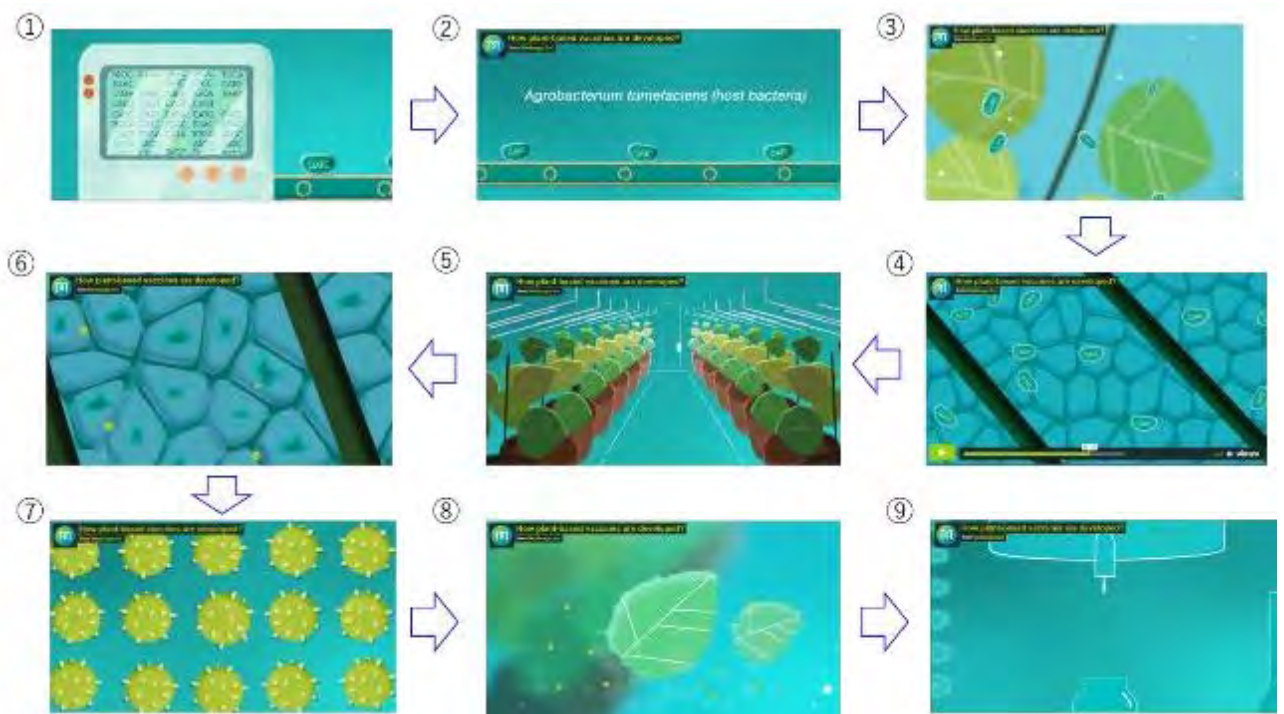


図 1. どのように植物を使ってウイルス様粒子を生産するのか？¹²¹

- ① 導入すべきウイルスの抗原の遺伝子配列を決め、植物細胞中で発現されるようにベクターに組み込む

¹²¹ <https://medicago.com/en/our-technologies/plant-based-technology/>

- ② 上記ベクターを *Agrobacterium tumefaciens* という植物と共存する細菌に導入する
- ③ 植物を上記細菌が増えた浴槽に漬ける
- ④ 細菌内のウイルス抗原を含むベクターが植物細胞に吸収される
- ⑤ 植物を浴槽から引き揚げ、ビニールハウスで4日間栽培する
- ⑥ 植物細胞はウイルス様粒子を急速かつ大量に分泌するようになる
- ⑦ ウイルス様粒子は本物のウイルスと形も大きさもそっくりであるが、中に RNA DNA を含まない
- ⑧ 葉を摘み取り特殊な液体に漬けてウイルス様粒子を抽出する
- ⑨ ウイルス様粒子の質と安定性をチェックして製品化する

ウイルス様粒子が植物細胞から産生される様子を示す（図2）。

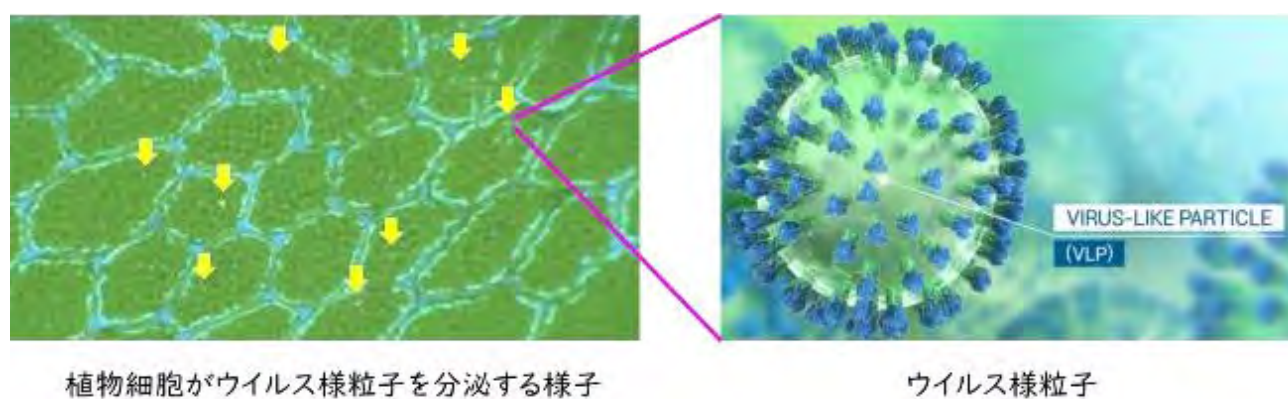


図2. ウイルス様粒子が植物細胞から産生される様子

4. 本物のウイルスと酷似する

ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中に RNA や DNA を持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない（図3）。

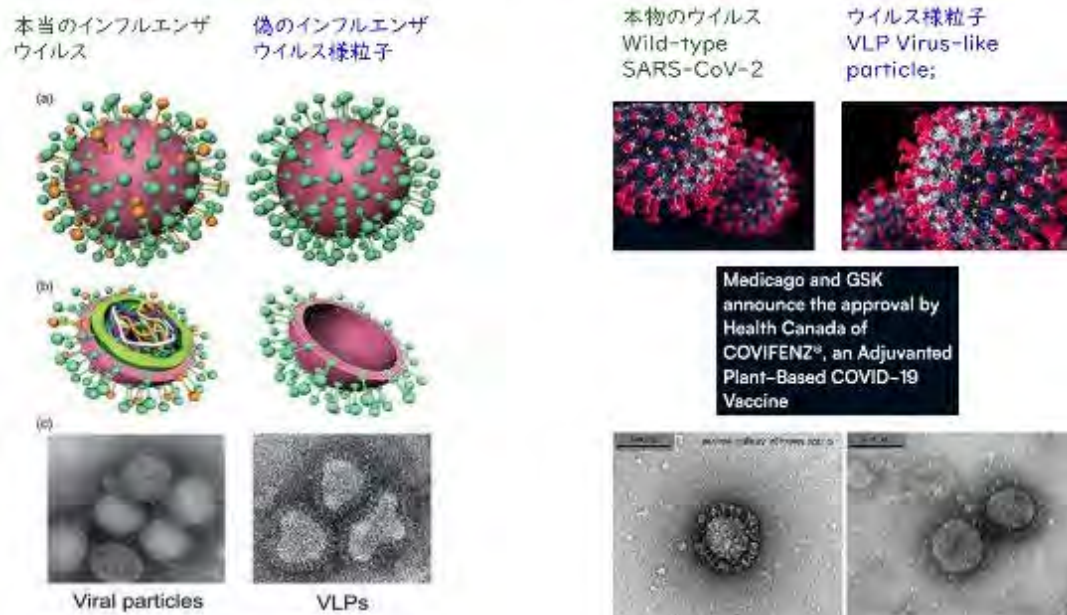


図3. 本物のウイルスに酷似したウイルス様粒子を植物は大量に分泌する

5. 免疫を強く刺激し長期に維持し得る

ワクチンを作る過程で、ウイルスを不活化する際、構造がバラバラになってしまう。一方、ウイルス様粒子の構造は保たれ、そのことにより免疫細胞によりよく認識される（図4）。

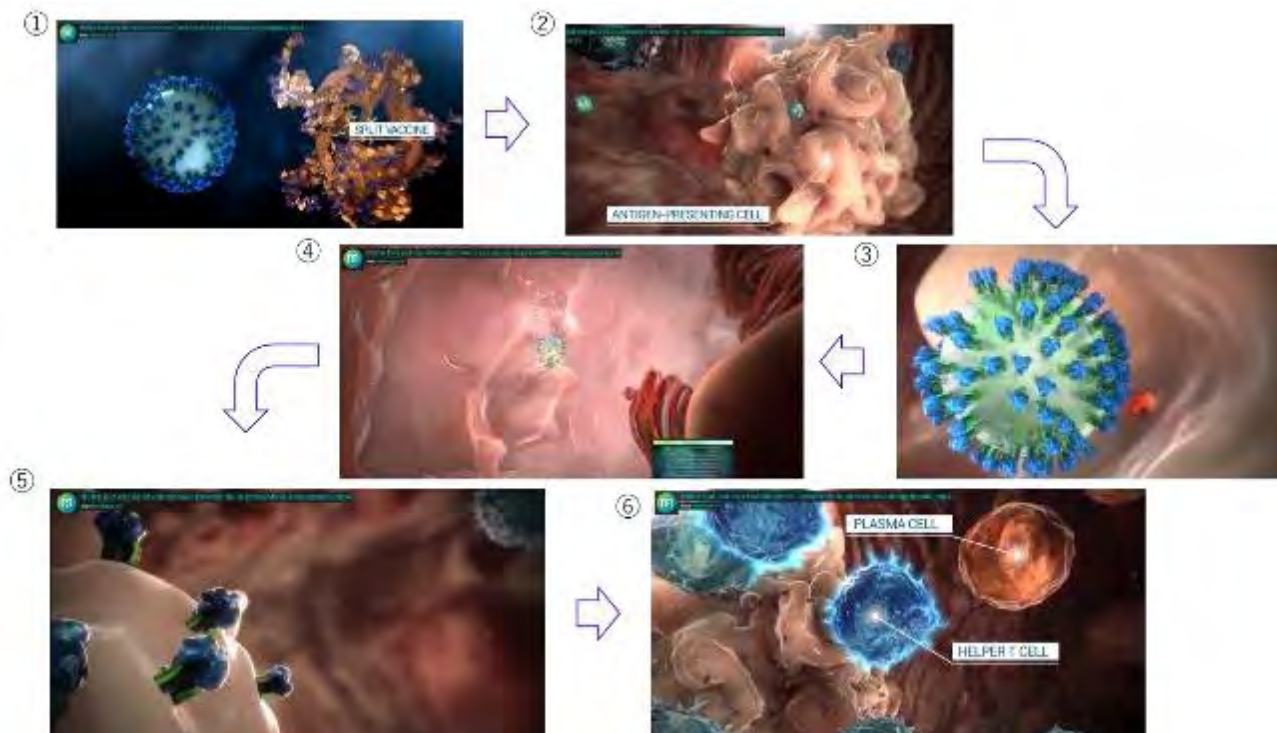


図4. 本物のウイルスとそっくりであるが故に免疫細胞に認識されやすい¹²²

- ① ウイルス様粒子は構造が保たれるが、ウイルスを不活化する時点で蛋白抗原は保たれるもののウイルスの構造は崩れる
- ② ウイルス様粒子がワクチンとして注射されると、あたかも本物のウイルスのように局所リンパ節などに居る抗原提示細胞に貪食される
- ③ 細胞表面の受容体と結合する
- ④ その結果、ウイルス様粒子は抗原提示細胞内にスムーズに取り込まれる
- ⑤ 抗原提示細胞はその表面にインフルエンザであればヘモアグルチニン、新型コロナであればスパイク蛋白を提示する
- ⑥ ウイルス様粒子はあたかも生ウイルスワクチンのように免疫細胞に認識されるため、強い免疫反応、抗体産生の液性免疫だけではなく細胞性免疫を誘導するだけではなく、長期にわたり免疫細胞にウイルス抗原が記憶される

実際に植物由来の新型コロナウイルス様粒子ワクチン、Covi fenz の第1相試験では中和抗体が感染者回復時血漿の10倍以上にまで上昇した¹²³。植物由来ウイルス様粒子によるインフルエンザワクチンの第3相ランダム化臨床試験が実施され、64歳以下1万人以上を対象とした研究ではプラセボと比較して予防効果があることが示され、65歳以上1万人以上を対象とした研究では従来のインフルエンザと同等の予防効果があることが示された¹²⁴。

6. 開発の利点

研究開発を進めるべき先端技術として「植物由来ウイルス様粒子ワクチンの技術」を挙げたのは以下の理由も追加される。

- ✓ 迅速、安価、そして大量に生産できる（1工場1か月で1,000万回分の生産が可能¹²⁵、ということは10の工場で月に1億回分を作れる）
- ✓ 冷凍保存ではなく冷蔵保存で十分であり、運搬保管が容易である

¹²² <https://medicago.com/en/our-technologies/plant-based-technology/>

¹²³ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

¹²⁴ Ward BJ, Makarkov A, Séguin A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults (≥65 years): two multicentre, randomised phase 3 trials. *Lancet.* 2020 Nov 7; 396(10261):1491-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32014-6.

¹²⁵ Hemmati F, Hemmati-Dinarvand M, Karimzade M, et al. Plant-derived VLP: a worthy platform to produce vaccine against SARS-CoV-2. *Biotechnol Lett.* 2022 Jan; 44(1):45-57. doi: 10.1007/s10529-021-03211-0.

- ✓ mRNA ワクチンは筋肉注射が基本だが、植物ウイルス様粒子はメカニズムから考えると経鼻や経口投与できる可能性がある
- ✓ 先に挙げたモザイクナノ粒子等のユニバーサルワクチンは植物ウイルス様粒子としてワクチン化できる
- ✓ 新型コロナワクチン Covi fenz 以外にも B 型肝炎、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザワクチンが開発途上であり、平時にも使える技術である
- ✓ 植物を使って抗体医薬の開発にも応用できる：実際エボラウイルスに対して開発された抗体治療薬の ZMapp は第 3 相ランダム化臨床試験が実施され、一定程度の効果を認めた¹²⁶。
- ✓ 癌に対する免疫治療にも応用可能である

7. 田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退

2023 年 2 月 6 日付で田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退・清算へ 新型コロナワクチンの商用化も断念することを発表した¹²⁷。

三菱ケミカルグループは 2 月 3 日、傘下の田辺三菱製薬の海外連結子会社であるメディカゴ社（カナダ・ケベック市）の全事業から撤退し、メディカゴの清算を進めると発表した。田辺三菱製薬が 2013 年 9 月にメディカゴを買収後、22 年 2 月にカナダでメディカゴとして初の製品となる植物由来ウイルス様粒子（VLP）技術を用いた新型コロナワクチン「COVI FENZ」の承認を取得した。しかし、大量に商用生産することができず、発売できていない。三菱ケミカルグループは今回、COVI FENZ の商用化の断念とともに、メディカゴが保有する開発品への更なる投資を継続的に行うことは困難と判断した。

田辺三菱製薬は 13 年 9 月に、約 170 億円（当時）を投じてメディカゴを買収した。買収当時は田辺三菱製薬がメディカゴ株式の 6 割を保有する形だったが、直近では田辺三菱製薬が全株式を保有していた。メディカゴの従業員数は 586 人。清算の具体的なスケジュールは開示されていないが、三菱ケミカルグループは「清算の手続きは、現地の法令に従って順次実施する予定」としている。

撤退の背景には、タバコの葉を使っているということ、フィリップモリスが関与していたということもあり、WHO が開発中よりパンデミックワクチンとして認めないと豪語していた。本ワクチンは New England Journal of Medicine に第三相臨床試験の結果を誌上発表するなど科学的にも有効であることが判っている。WHO の態度はいかがなものかと感じる。

第 5 節 パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG

¹²⁶ PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15):1448-1456.

¹²⁷ 田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退・清算へ 新型コロナワクチンの商用化も断念（ミクス Online、2023 年 2 月 6 日付）<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?articleid=74314&ex230206e>

東京株

1. 現状と提言

ラジーブ・ヴェンカヤ MD (2015 年ホワイトハウスでパンデミック対策を考え、緊急時のワクチン・治療薬等の開発加速を行う Project BioShield を立ち上げた) に 2022 年 11 月 18 日 ボストンにてインタビューした。

問い：mRNA ワクチンは 1 年以内に開発されました。通常医薬品の開発には数年から 10 年以上かかることを考えると、これは画期的だったと思います。しかし、7~8 割の国民に接種するためにさらに 1 年近く必要でした。その間ウイルスは変異しワクチンが効き難くなる、またワクチン接種により獲得した免疫が数か月で低下してしまうといった問題も発生しました。新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックに備えるためには、自然免疫を上げて多種多様なウイルスに一定程度耐えうるようにすること、そしてパンデミックが発生する前にそのような状態にもっていくことが不可欠なのではないでしょうか？そしてパンデミックを引き起こしたウイルスに対するワクチンが開発されるまで待つ、という戦略は考えられませんか？

回答：BCG がその答えになるのではないのでしょうか？

ここまで mRNA ワクチンに加え 3 つのモダリティを検討してきたが、実際のところ、パンデミックが発生してからワクチンを臨床試験も含め開発・大量生産・大多数の国民に接種するまでには時間がかかる。mRNA ワクチン製剤はすぐにできるがパンデミックになってからでないと臨床試験を実施できないので 100 日以内に社会実装できる保証はない。その理由は以下である。通常のワクチンはそのウイルスに特異的に発現されている蛋白に対する免疫を誘導する。そのため、あるウイルス感染症が発生し、ゲノム解析が成されてからはじめて開発に着手できる。第 3 相臨床試験を実施する必要があるれば、どんなにがんばっても 6 か月は必要であろう。また集団免疫を得られるほど多くの国民に接種し終わるまでにはさらに数か月を要する。

一方で、ウイルス全般に有効な自然免疫を訓練して強化するワクチンをパンデミックが発生する前に多くの国民に接種することができれば、かつワクチンの効果が 10 年以上など年余にわたって維持されるのであれば、この問題は解決される。

その可能性を秘めているのが、結核予防のワクチン、BCG である。

最近、ハーバード・メディカル・スクール等において、第 3 相臨床試験で科学的にゴールド・スタンダードな手法である二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が行われ、BCG が新型コロナを

9割以上¹²⁸、黄熱病ウイルス血症を7割¹²⁹、高齢者の肺炎を8割¹³⁰、乳幼児死亡7割近く¹³¹予防することが明らかにされた。IPD-メタ解析でBCGが小児死亡率を75%抑制していることがつい最近示されるなど、このBCGの結核以外の広域感染症の重症化予防効果、すなわちユニバーサルワクチンとしての効果には多くの疫学研究者が興味を持っている¹³²。さらに、BCGの予防効果は少なくとも50~60年維持されることも二重盲検ランダム化臨床試験の事後解析で示された¹³³。

現在、BCGは日本で生後5~8か月の乳児期に接種されている。1~2か月後に大粒ニキビのように腫れはするものの、それ以外の副作用はほぼ皆無だ。また、世界人口のおよそ半分は既にBCG接種を受け、毎年1億2千万人の新生児や乳児が接種を受け、その安全性は広く世間に受け入れられている。1回100円以下と値段も安い。BCGの結核予防効果は60年以上も維持される。つまりBCGは安全、効果的、安価、長持ちと四拍子揃った理想的なワクチンといえる。それでパンデミックにも予防効果が期待できるのであれば、古くからあるワクチンだが再考の価値はある。

しかもBCGに関して、日本の国産ワクチンは確固たるブランドを築いている。WHO専門委員会が一定品質に達したBCGワクチンとして認定しているのは、日本株(Tokyo 172-1)、デンマーク株(Danish 1331)、ロシア株、ブラジル株(Moreau-RJ)のわずか4種類に限られる。特に日本のBCG東京株は病原性が抑えられており腋下リンパ節腫大、皮膚結核様病変、骨炎等の副反応の少なさなど品質の高さに定評がある。日本ビーシージー製造株式会社は、1952年に公益財団法人結核予防会から分離独立して以来、高品質なBCGワクチンを生産し続け、日本国内の結核予防対策のみならず、世界の人々の健康にも貢献してきた¹³⁴。

先に挙げたハーバード・メディカル・スクールでの新型コロナの予防試験でも、BCG東京株が使われた。

一方、アメリカ、イタリア、オランダでは国策としてBCG国民全員接種を過去に一度も実施しておらず、ヨーロッパ各国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドでは過去に実施していたものの現在は中止してしまっている¹³⁵。新型コロナのパンデミックにおいて多くの死者を出し

¹²⁸ Multiple BCG vaccinations for prevention of COVID-19 and other infectious diseases in Type 1 diabetes. *Cell Reports Medicine*. [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(22\)00271-3](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(22)00271-3)

¹²⁹ Arts RJW, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*, 23 (2018), pp. 89-100. e5

¹³⁰ Evangelos J Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell* 2020 Oct 15;183(2):315-323. e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051.

¹³¹ Roth AE, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2010 Mar 15;340:c671.

¹³² Martinez L, Cords O, Liu Q, et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022 Sep;10(9):e1307-e1316.

¹³³ Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004 May 5;291(17):2086-91.

¹³⁴ <https://www.bcg.gr.jp/company/message.html>

¹³⁵ The world BCG atlas. <http://www.bcgatlas.org/index.php>

た、あるいは出しつつある国々である¹³⁶。

繰り返しになるが、BCG ワクチンは安全、効果的、安価、長持ちと四拍子揃った理想的なワクチンである。また、どんなウイルス感染症にも有効であれば、ウイルスが変異しても新種のウイルスがパンデミック化しても右往左往する必要はない。さらに、mRNA ワクチンの効果は6カ月もしないうちに失われ、ウイルスが変異すればその効力が薄れてしまうが、BCG のそれは60年持続する。日本の Tokyo-172 株は世界の中で最も安全でかつよく効くため、ワクチン外交にも使えるだろう。

もしもパンデミック前にツベルクリン反応陰性者を対象に適宜 BCG ワクチンを広く接種しておけば、平時の高齢者の肺炎死亡を減らすことができ、有事のパンデミックの際にも特異的ワクチンが開発されるまでの間、発症率・死亡率ともに低く抑えられる。逆に多くの高齢者や中年や若者でも一部の人では BCG の予防効果が失われ、罹患したり重症化したりしてしまった。だから昔のツ反陰性者には陽転するまで徹底的に BCG を接種するシステムを復活し、これを高齢者にも広げるといふ国民にも受け入れられやすい戦略をとるべきである。

しかしながらワクチン外交に打って出るためには科学的エビデンスが必要となる。中国の新型コロナワクチン、シノバックはエビデンスがないままワクチン外交に使われたが、次第に有効性が疑問視されるようになった。一方、ファイザーやモデルナのワクチンが世界で最も使われた理由は、コロナ禍にありながらそれぞれ3万人以上の対象を募り9割以上の予防効果を叩き出したためであった。危機発生時にも科学の王道を踏み外さなかったのである。AI が進歩しても特に第3相臨床試験の時間を短縮することは容易ではない。

BCG 東京株という日本の「勝ち筋」の技術を活かすため、平時に BCG の全国規模の二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を実施してはどうか。ツベルクリン反応陰性者を対象に BCG を接種する群とプラセボを接種する群にランダムに振り分け、新型コロナ、インフルエンザ、肺炎などの感染症、および感染症による死亡を予防できるか否かの臨床試験を組むのは一案である。

2. BCG がユニバーサルワクチンとなり得るエビデンス

<BCG ワクチンが新型コロナ発症を92%も予防する！>

米ハーバード医学校の関連病院であるマサチューセッツ総合病院の研究チームが「BCG ワクチンを3回接種するとプラセボ（偽ワクチン）と比較して新型コロナ発症を92%も予防できる」ことを二重盲検ランダム化臨床試験で突き止めた。さらに BCG は他の感染症も予防していた。結果は有名な科学雑誌 Cell の姉妹誌、Cell Reports Medicine に2022年8月15日付けで誌上发表された¹³⁷。

¹³⁶ Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG Vaccination and Mortality of COVID-19 across 173 Countries: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 3;17(15):5589.

¹³⁷ Faustman DL, Lee A, Hostetter ER, Aristarkhova A, Ng NC, Shpilsky GF, Tran L, Wolfe G, Takahashi H, Dias HF, Braley J, Zheng H, Schoenfeld DA, Kühtreiber WM. Multiple BCG vaccinations for the prevention of COVID-19 and other infectious diseases in type 1 diabetes. *Cell Rep Med*. 2022 Sep

BCG と言えば結核予防のハンコ注射だ。日本では現在、生後5～8か月の乳児期に接種されている。1～2カ月後に大粒ニキビのように腫れはするものの、それ以外の副作用はほぼ皆無だ。世界人口のおよそ半分は既に接種を受け、毎年1億2千万人の新生児や乳児が接種を受けている。1回100円以下と値段も安い。BCGの結核予防効果は60年以上も維持される。つまりBCGは安全、効果的、安価、長持ちと四拍子揃った理想的なワクチンなのだ。

<BCG ワクチンを接種し続けている国では新型コロナの人口当たりの死亡率が明らかに低い>

私達は公開データを用いて2020年7月、「国策としてBCGワクチンプログラムを実施している国ではそうでない国に比べて新型コロナの人口当たりの死亡率が顕著に少ない」ことを発見し論文発表した¹³⁸。

同年12月30日時点、まだ新型コロナ用ワクチンがはじまる前の段階でBCG接種を国のプログラムとして実施している国では、過去に実施していたが現在はやめてしまった国、過去も現在も国のワクチンプログラムとして取り入れていない国と比較して明らかに人口100万人当たりの発症率(図1)と死亡率(図2)、共に低かった¹³⁹。特に死亡率の方がその傾向は顕著である。

そのようなわけで私はBCGの新型コロナ予防効果についてずっと注目してきた。

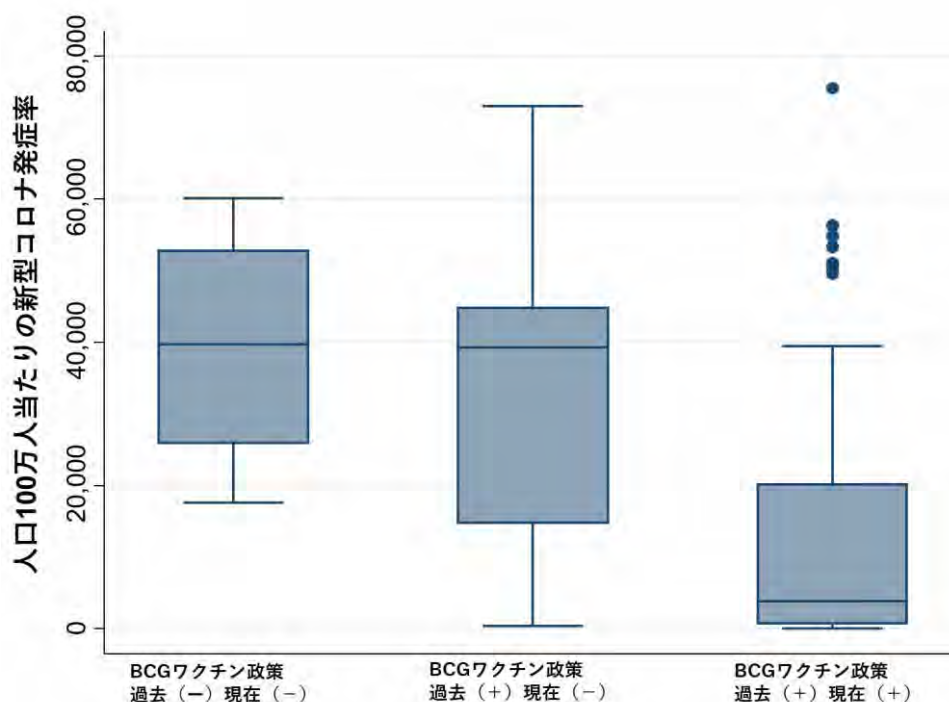


図1. 国のBCG予防接種の方針と新型コロナ発症率との関係

20:3(9):100728. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100728. [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(22\)00271-3](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(22)00271-3)

¹³⁸ Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG Vaccination and Mortality of COVID-19 across 173 Countries: An Ecological Study Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 3;17(15):E5589.

¹³⁹ 浦島充佳著「新型コロナ データで迫るその姿」化学同人

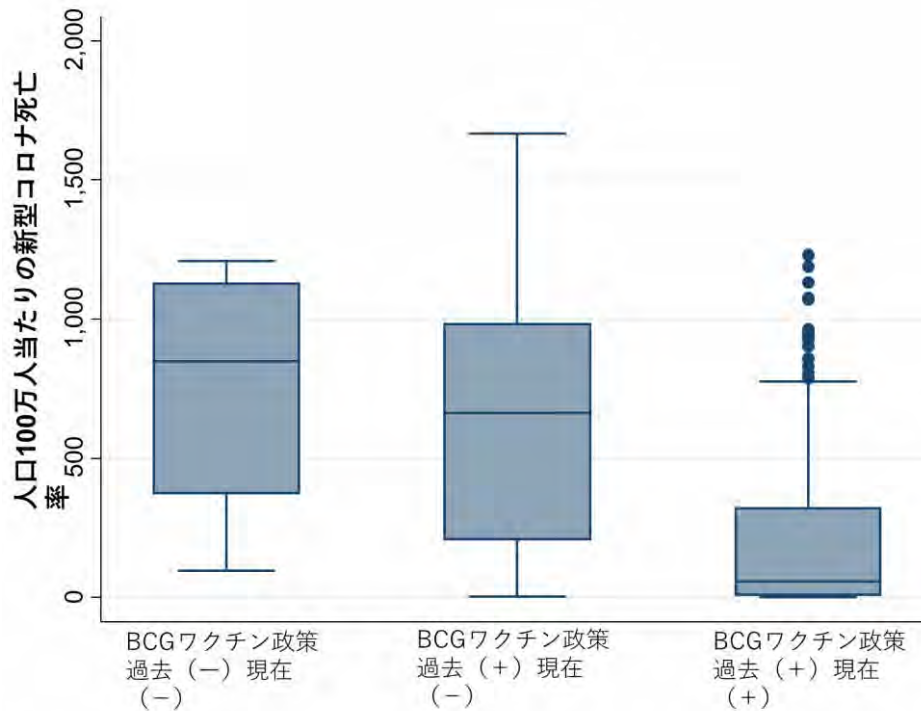


図 2. 国の BCG 予防接種の方針と新型コロナ死亡率との関係

<BCG ワクチンは自然免疫を強化する>

BCG は結核予防のために接種されるが、結核以外の呼吸器感染症やウイルス感染症を予防する効果が複数報告されている。

オランダのネテア教授らは過去に BCG のウイルス感染に対する効果を二重盲検ランダム化プラセボ比較試験で証明した¹⁴⁰。健康ボランティアをランダムに振り分け、1 カ月後に黄熱病の生ワクチンを接種したところ、BCG 接種群ではプラセボ群と比較して 7.1% もウイルス血症のリスクが低かった。

ネテア教授はさらに 65 歳以上の高齢者に対して BCG ワクチンを接種する群 72 人とプラセボ群 78 人にランダムに振り分け感染症の発生について比較した¹⁴¹。その結果 BCG 群では 3 人しか気道感染症が発生しなかったが、プラセボ群では 14 人に発生した。時間要素も解析に加え、高齢者に対する BCG ワクチン接種が様々なおそらくはウイルス性の気道感染症を約 8 割予防したことになる。

ギニアビサウで乳児に対して BCG を接種する群としない群にランダムに振り分け 5 歳まで観察した研究がある¹⁴²。3 種混合ワクチンと BCG とを同時接種した場合（日本でもそうである）、死亡

¹⁴⁰ Arts RJW, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*, 23 (2018), pp. 89–100. e5

¹⁴¹ Evangelos J Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell* 2020 Oct 15;183(2):315–323. e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051.

¹⁴² Roth AE, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised

率を3分の1に抑えることができた。

スペインではBCG接種を1981年で終了してしまっただが、今なおバスク地方だけは新生児にBCGを接種している。長期フォローしたところ小児の肺炎による入院をバスク地方はスペイン国内の他地域と比べ70%も抑えていた¹⁴³ ¹⁴⁴。

BCGの効果は少なくとも50~60年維持されることも二重盲検ランダム化臨床試験の事後解析で示された¹⁴⁵。1935年から1938年にかけてアメリカ・インディアン3000人を対象にBCGかプラセボにランダムに振り分け接種された。60年の時を経て再調査したところ、結核予防効果は52%であった。このように長年にわたってワクチン効果が持続するのはBCGぐらいだ。

そのメカニズムとして、ウイルスに感染した際に免疫細胞が非特異的に反応する自然免疫を訓練する、いわゆる免疫訓練仮説(trained immunity)が提唱されている¹⁴⁶。

<日本のエビデンス：ツベルクリン反応陰性の高齢者は肺炎のリスクが高い>

日本において日常生活に支障のある高齢者にツベルクリン反応とその後の肺炎の罹患のしやすさの関係を調べた研究がある¹⁴⁷。48時間後のツベルクリン反応が10mm未満で陰性だった27人中18人(67%)が肺炎に罹患した。一方、陽性だった22人中7人(31%)しか肺炎にならなかった。生存解析で有意なハザード比を検出した(Hazard ratio, 2.57; 95%CI, 1.12 to 6.17; P=0.03)。ツベルクリン反応陽性者は陰性者に比べCD4陽性細胞数が多かった。

上記研究結果を受け研究チームは小規模ながらランダム化臨床試験を実施した。日本の長期療養型高齢者施設において脳卒中の既往があり寝たきりの状態の患者164名中ツベルクリン反応が陰性であった88名(53.6%)をランダムにBCGワクチン接種群(44例)と非接種群(44例)に振り分け、割り付け群を知らない医師が評価した肺炎発生を主要評価項目として2年間経過観察をした¹⁴⁸。その結果、BCGワクチン接種群に対して非接種群では有意に肺炎発症が多かった(ハザード比, 3.22; 95%信頼区間, 1.03 - 9.96; p値=0.03)。

<ハーバード研究チームがこの千載一遇の好機を逃すわけもない>

先に述べたようにBCGには結核の予防効果だけでなく、かなり広い範囲の感染症に対する予

trial in Guinea-Bissau. *BMJ*. 2010 Mar 15; 340: c671.

¹⁴³ de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F. Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1; 60(11): 1611-9.

¹⁴⁴ Netea, M. G.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Domínguez-Andrés, J.; Curtis, N.; van Crevel, R.; van de Veerdonk, F. L.; Bonten, M. Trained immunity: A tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020, 181, 969-977.

¹⁴⁵ Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004 May 5; 291(17): 2086-91.

¹⁴⁶ O' Neill, L. A. J.; Netea, M. G. BCG-induced trained immunity: Can it offer protection against COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 335-337.

¹⁴⁷ Nakayama K, Monma S, Fukushima T, Ohru T, Sasaki H. *Thorax* 2000; 55: 867-869

¹⁴⁸ Nakayama K, Shinkawa M, Ohru T, Hirai H, Sasaki H. *Lancet* 2002; 360: 135

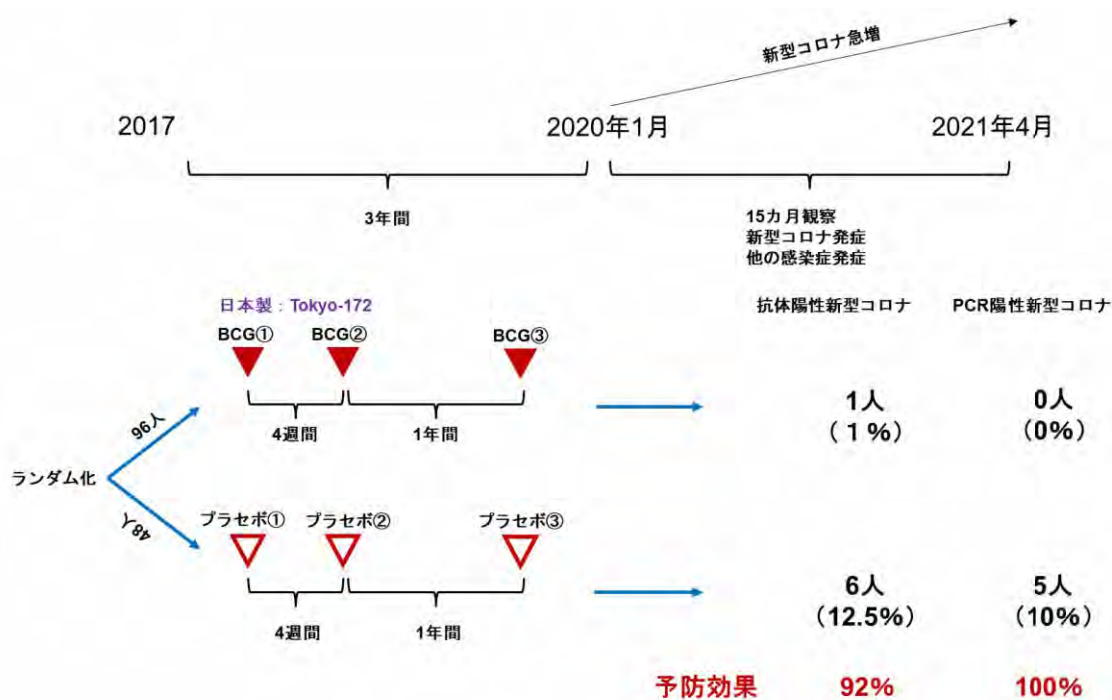
防効果が示唆されている。I型糖尿病患者は感染症に罹り易いことは以前より知られていた。そこで研究チームは新型コロナの流行が始まる3年前よりI型糖尿病患者の感染リスクをBCG接種により下げられないか試みる臨床試験を開始していたのだ。

BCGも過去に接種したことがなく、結核の罹患歴もなく、ツベルクリン反応も陰性の40代患者150人をリクルートした。アメリカでは現在も過去もBCGワクチンプログラムを実施したことがない。そのため純粋なBCGワクチンの感染予防効果をみるのにアメリカはうってつけの国であったのだ。

被験者144人を2:1の割合でランダムにBCG群(96人)とプラセボ群(48人)に振り分けた。医師も被験者もどちらを接種しているか判らない二重盲検法が採用された。BCGには最も有効性が期待できるということで日本製のTokyo-172が使われた。この点、実に誇らしい。BCGなしプラセボを4週間空けて2回、1年後に3回目のブースター接種を実施する。よって被験者全員に対するワクチンの仕込みに2~3年を要したわけだ。

そして準備万端、2020年の1月からいよいよ感染罹患頻度を調査しようとしたまさにその時、新型コロナの流行がアメリカでもはじまった。ハーバード研究チームがこの千載一遇の好機を逃すわけではない。新型コロナの罹患も評価項目に急遽含めることにしたのである。

結果は冒頭に示した通り、劇的な予防効果を示したのだ。PCR検査陽性を新型コロナ発症とみなすならば、予防効果は100%である。この観察は2021年4月で打ち切られた。何故ならファイザー、モデルナ、アストラゼネカなどのワクチン接種が始まったからである。よってこのBCGによる92%から100%の新型コロナ発症予防効果は他のワクチンの影響を受けない純粋な数値だ。



<オールマイティのパンデミックワクチンとして使えるか？>

私はそう期待しているし、その可能性は十分あると考える。次のパンデミックは今回の新型コロナよりも死亡率が高いかもしれない。また感染力が強かったり、後遺症が残りやすかったりするかもしれない。アメリカはオペレーション・ワープ・スピードにより僅か8カ月でワクチンの開発に成功した。しかし、それでも次のパンデミックウイルスの感染力がオミクロン株並に強ければ間に合わない。

BCG ワクチンは安全、効果的、安価、長持ちと四拍子揃った理想的なワクチンだ。また、どんなウイルス感染症にも有効であれば、ウイルスが変異しても新種のウイルスがパンデミック化しても右往左往する必要はない。さらに、mRNA ワクチンの効果は6カ月で失われてしまうが、BCGのそれは60年持続する。日本の Tokyo-172 株は世界の中で最もよく効くため、ワクチン外交に使えるだろう。

もしもパンデミック前にツベルクリン反応陰性者を対象に適宜 BCG ワクチンを広く接種しておけば、平時の高齢者の肺炎死亡を減らすことができ、有事のパンデミックの際にも特異的ワクチンが開発されるまでの間、発症率・死亡率ともに低く抑えられる。逆に多くの高齢者や中年や若者でも一部の人では BCG の予防効果が失われ、罹患したり重症化したりしてしまった。だから昔のツ反陰性者には陽転するまで徹底的に BCG を接種するシステムを復活し、これを高齢者にも広げるのがよいのではないだろうか？

ハーバードの研究チームの試験結果はまだ先駆けである。人数も少ないし I 型糖尿病患者に限られている。私は「BCG ワクチンが特に急性気道感染症を予防し、その死亡率を下げるができるか否かを検証する」ための多施設共同大規模臨床試験を提言したい。国内で実施できれば将来パンデミックが発生した際にも臨床試験を組みやすくなる。

3. 臨床試験プロトコル案

Project BCG : BCG: Buster COVID-19 in Geriatrics

<研究課題名>

65 歳以上の高齢者を対象とした BCG ワクチン接種による感染症による死亡の抑制効果の検証：多施設共同大規模二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

<背景>

先に述べてきた通り、パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG 東京株が使えるか否かを平時のうちに確認する必要がある。

<仮説>

感染症による死亡リスクが高い 65 歳以上の高齢者を対象に BCG ワクチンを接種すると感染症に

よる死亡リスクを低減する効果がある。

<目的>

65 歳以上の高齢者を対象として、BCG ワクチン接種がプラセボと比較して感染症による死亡リスクを低減するか、二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験で検証する。ツベルクリン反応陽性者と陰性者で BCG 接種の予防効果に違いがあるかのサブグループ解析も実施する。

<方法>

デザイン：多施設共同大規模二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

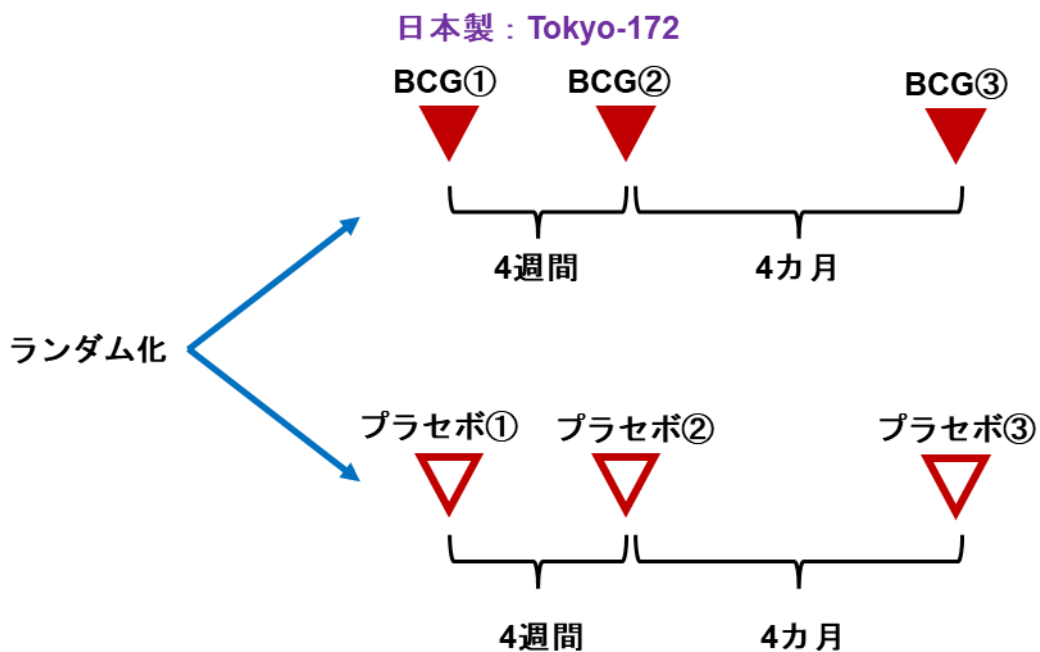
適格基準：

- ① 試験参加医療機関の医師が定期的に診察を行う患者。
- ② 年齢 65 歳以上。
- ③ 十分なインフォームド・コンセント（IC）を受け参加を希望する者。

除外基準：

- ① 過去に活動性結核の治療歴がある。
- ② 自己免疫性疾患等によって免疫抑制作用のある薬剤を使用している。
- ③ 癌などの基礎疾患により、余命が1年未満であることが予想されるなど医師が適格でないと判断した。

<介入>



主要評価項目：感染症による死亡

副次的評価項目：担当医による誤飲性を除く感染症としての肺炎の診断、事故死や自殺を除いた病死、心脳血管疾患による死亡、非癌死、癌死。

目標対象人数：3千人

試験期間：8年（登録期間5年、フォローアップ期間3年以上）

収集する情報：試験開始時の併存疾患、既往症、身長、体重。試験開始後のツベルクリン後のコッホ現象（2日後）を含むBCGの有害事象の有無。

中間解析：開始後1年に1回の中間解析を実施する、あるいは死亡例が100人を超える毎に実施。有意水準 $P < 0.001$ （Petoの基準）のときに目標症例数に達しておらずとも早期に終了する。前例のない臨床試験のため、中間解析で対象人数の変更も必要に応じて検討する（増やす可能性も減らす可能性もあるということ）。

第6節 天然痘経口治療薬などバイオテロ医薬品

1. 現状と提言

日本は抗体医薬や mRNA 医薬といった高分子医薬品の開発で遅れをとった。しかし、経口治療薬の開発に欠かせない低分子技術、ペプチド医薬の中分子技術に強みがある。湘南ヘルスイノベーションパーク（通称 iPark）¹⁴⁹などの国内に複数箇所の創薬エコシステムが育ってきている。ここに集まるベンチャー企業は主に慢性疾患など成功の暁には大きな収益につながる薬剤の開発をターゲットにしている。一方、パンデミックあるいはバイオテロで使用され得るウイルスに対してベンチャー企業にせよ民間製薬企業にせよ薬剤を基本的に開発しない。何故ならいつ発生するかもわからず、ターゲットと同じウイルスが現れるとは限らず、その規模も不明だからである。しかし、複数回のインタビューを重ねたところ、国の「天然痘経口治療薬を5年以内に開発せよ」といったムーンショット型の大型かつ具体的なミッションを帯びた研究プロジェクトが立ち上がれば、多くの企業が手を挙げることが判った。

WHO は 1967 年からヘンダーソン博士を中心に天然痘撲滅キャンペーンに打って出て、1977 年のソマリアのケースを最後に世界で 1 例も発生をみなくなった。1980 年、WHO は天然痘の撲滅を宣言し、人類はこの戦いに勝利した。その後、各国研究施設に在った天然痘ウイルスは自主的に廃棄され、アメリカ CDC とロシアのベクター研究所に集約された。しかし、一部の国はこの天然痘ウイルスをバイオテロ目的で保有している可能性が指摘されている。

今、天然痘のバイオテロを起こされたらどうなるか？ ワクチンと経口治療薬を保有している国が世界のゲームチェンジャーとなるであろう。

¹⁴⁹ <https://www.shonan-health-innovation-park.com/>

日本には天然痘ワクチンを備蓄しているから大丈夫と考えているかもしれない。しかし、天然痘は新型コロナのオミクロン株程感染力が強く、空気（エアロゾル）感染や接触感染で広がる。しかも、致死率 30%の極めて危険な感染症である。ワクチン接種を受けていても 10%の致死率があり、数十年前に接種した予防効果が現在も維持されている保証はない。国内で天然痘患者が発生すれば、社会経済活動は立ちどころに麻痺するであろう。

テコビリマットはアメリカが天然痘テロを懸念して開発してきた薬物である。35 万の化合物から選ばれた薬で実験レベルでは非常によく効く¹⁵⁰。米生物医学先端研究開発局（Biomedical Advanced Research and Development Authority: BARDA）が投資した薬だ¹⁵¹。そのため米国政府はこの発明において一定の権利を有する。しかし、現在アメリカはテコビリマットを 170 万人分しか保持していない。また、第 1 相臨床試験で安全性が確認されただけで、天然痘患者の命をどれだけ救えるかは不明である。

ワクチン接種を国民全員を対象に開始するにしてもアレルギーが増えた現在、副作用による死者も一定程度でることが予想される。実際、2001 年の炭疽菌郵便テロが発生した。これを受けてアメリカは天然痘ウイルスを使ったバイオテロを懸念してワクチン接種を 2002 年 12 月より開始した。軍関係 590,400 人¹⁵²、医療関係者を中心とする一般市民 64,600 人¹⁵³、合計 665,000 人に天然痘ワクチンが実施された。軍関係では 103/590,400 (17/100,000)、一般市民では 111/64,600 (172/100,000)の神経系の有害事象が発生している¹⁵⁴。そのリスクは 10 倍だ。軍関係では普段から鍛えている若い人が中心だが、後者では 18 歳から 82 歳が参加し、中央値が 48 歳で中高年も多く含まれた。それでも軍関係者で 1 人、民間人で 3 人が死亡した。そしてプログラムは頓挫した。

そこで、日本の強みを生かして各製薬企業が保持する数百万の薬物ライブラリを天然痘経口治療薬の開発する目的で合算し、AI を使って効率的にスクリーニングし、サル痘などを使ってウイルス曝露試験で治療効果を予測、そして第 1 相臨床試験でヒトでの安全性を担保する。さらに大量生産して、国が買い上げこれを備蓄する。これを例えば 5 年以内に成し得ることができれば、いざ天然痘ウイルスを使ったバイオテロが発生したとき、日本はゲームチェンジャーとなるであろう。一方、これが発生しなかったとしても、危機管理医薬品を製造する官民連携モデルのベス

¹⁵⁰ Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):44-53.

¹⁵¹ この発明は、生物医学先端研究開発局（BARDA）により与えられた契約番号：HHS O100201100001C の下、米国政府支援によりなされた。米国政府はこの発明において一定の権利を有する。

¹⁵² James J Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. *JAMA* 2005;294(21):2744-50. doi: 10.1001/jama.294.21.2744.

¹⁵³ Christine G Casey CG, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. *JAMA* 2005;294:2734-43. doi: 10.1001/jama.294.21.2734.

¹⁵⁴ Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. *JAMA*. 2005 Dec 7;294(21):2744-50.

トプラクティスになる。

2. 米国のバイオディフェンス - きっかけは炭疽菌郵便テロだった

2001年9月11日、米国同時テロが発生し、1週間後に炭疽菌郵便テロが発生した。2001年9月18日と10月9日の二度にわたり、米国の大手テレビ局や出版社、上院議員に対し、炭疽菌が封入された容器の入った封筒が送りつけられたバイオテロ事件である。この炭疽菌の感染により、5名が肺炭疽を発症し死亡、17名が感染したが治癒した。

11月12日（月）5時、FBIは郵便局内に嚴重にテープで巻かれたあやしい手紙を発見した。10月9日トレントン 消印の、ダッシュルへの手紙のような手書きの上院議員のパトリック・レーイにあてられたものだった。送り主はダッシュルの手紙のように小学校であった。中にはかなりの炭疽菌が入っていた。

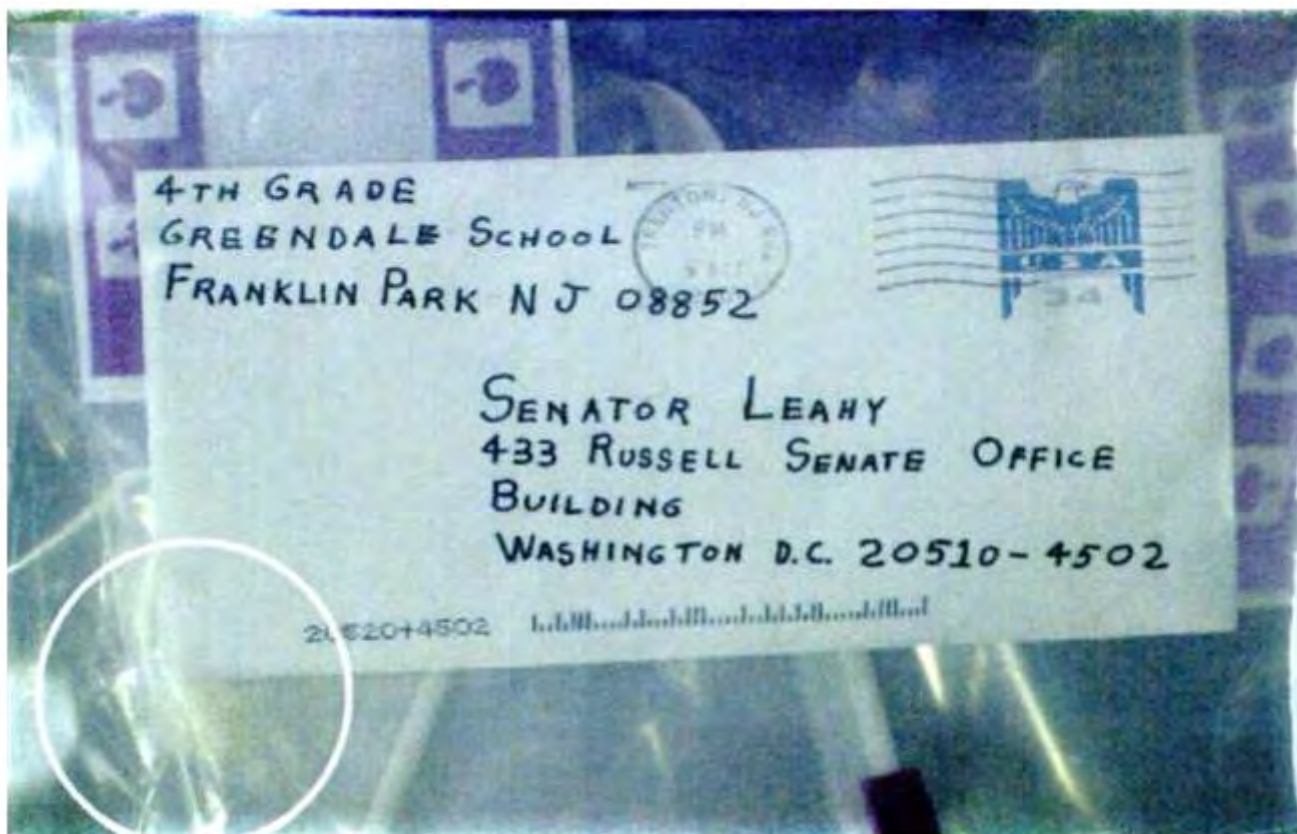


図1. 炭疽菌を含む郵便

レーイ議員に送られた郵便物。郵便番号が違って郵便局に留め置かれていたのが幸いし、議員には届かなかったし、誰も封を開けていない。郵便物はビニール袋に入れられ嚴重に保管さ

れていた。写真の丸印内の白い部分は炭疽菌が漏れた個所である。兵器化された炭疽菌芽胞は 1 マイクロメータというサイズで、封筒の顕微鏡でないと見えない程の小さな穴をも通過した。

この手紙は注意深く分離され、科学者の手に渡った。FBI は最初 23000 の炭疽菌が含まれていた事を公表した。さらに 2 週後、兵器の専門家は、「議会に送られた炭疽菌は非常に細かい粒子でできており、1 グラムあたり 1 兆個の炭疽菌を含み、1 万の炭疽菌吸入が致死量だとすると、1 兆個で 1 億人の催殺量である」発表しなおした。エイムズ株として知られるこの株は、米国防衛研究所など国内のどこかからでたものと推定された。レーイは NBC の番組に出演し、彼に送られた手紙は「10 万人を殺すに足る量の炭疽菌が含まれていた」と述べた。

いずれにしても、米国議会を壊滅させることを狙ったテロであったことがはっきりした。このレーイに宛てた手紙がなぜ議会に届かなかったかということ、郵便番号が違っており届くのが遅れたために封印された状況になったのだ。犯人のわずかな計算ミスが幸いしたのだ。逆に、これが犯人の予定とおりにいっていたら、大変なことになっていたであろう。今であればドローンで大量散布もあり得るし、ユナボマーのように郵便物に忍ばせることもできるだろう。これが日本で使われるとしたら G7 のような西側諸国のリーダーが参加する重要会議かもしれない。

米国は、この炭疽菌テロを大きな教訓として 3 つのプロジェクトを立ち上げ、その中の 1 つであるプロジェクト・バイオシールドが翌年の 2006 年保健省内に生物医学先端研究開発局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority : BARDA) を設立するに至った。そして BARDA はコロナ禍においてオペレーション・ワープ・スピードを成功させる原動力となったのである。

3. プロジェクト・バイオシールド、BARDA、そしてオペレーション・ワープ・スピード：15 年越しの深化があった

米国の新型コロナによる死者数は 2022 年 5 月 11 日時点で 100 万人を超えた。一方、日本のそれは 3 万人である。では、米国は敗戦国で日本は戦勝国だろうか？私はそうは思わない。なぜなら、米国は、世界の新型コロナに対する医薬品の開発競争において絶対的優位性を築いたからだ。

しかし、この米国の成功の影にはおよそ 20 年にわたる苦難の道があった。2001 年炭疽菌郵便テロをきっかけに、「兵器化された炭疽菌が大量散布されたらとき米国はどうなる？」といったことを念頭に 3 つのイニシアテティブ：Project BioWatch (DHS), BioSense (CDC), BioShield (HHS) を立ち上げた。

特に BioShield はバイオテロに対する防衛のための医学的対抗措置、主にはワクチンと治療薬の開発を加速するための国家的取り組みとしてはじまった。これが 2006 年、「米国内に公衆衛生上の緊急事態 (PHE) が発生することが予見される際に、必要なワクチン、医薬品、治療法などの開発、購入するための支援を行う機関」として生物医学先端研究開発局 (BARDA) に発展し

た。公衆衛生上の緊急事態(PHE)が発生した際、BARDA が米国国内外の研究機関、医薬品会社などへの資金提供、複数の研究機関の橋渡し役などを担うことになったのである。この時点では炭疽菌、天然痘、ボツリヌス毒素、放射線の4つにフォーカスが当たっていた。

2013-6年の西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピデミックが米国バイオディフェンス戦略の転換点となった。およそ29,000人の感染者と11,000人の死亡者をだした過去最大規模のエピデミックとなり、米国はこの「対岸の火事」から多くを学んだ。2015年、A National Blueprint for Biodefense 委員会は「米国は自然に発生するもの、事故で発生する、故意に引き起こされる大規模な感染症エピデミックに備えられていない」ことを指摘したのである。もちろんエボラウイルスなどがバイオテロに使われる可能性もあるが、バイオテロだけから新興再興感染症も含む公衆衛生上の緊急事態に大きく舵を切った格好だ。

さらにこのエボラ出血熱エピデミックにおいて、治療薬やワクチンを開発するため多くの小さな臨床試験が実施された。しかし、そのほとんどで結論を得ることはできなかったのである。そこで米国科学アカデミーは「十分な人数を対象とした本格的ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。この声明が医学会に広く受け入れられ、2018年から2020年にコンゴ民主共和国で発生したエボラ出血熱アウトブレイクの際には、673人を対象にした本格的なランダム化臨床試験が実施され、新規に開発された抗体薬が有効であることが報告された。アウトブレイク発生中であっても科学の王道であるランダム化臨床試験を実施し得ることが証明されたのである。このようにBARDAと製薬企業は試行錯誤の中にも官民連携(Public Private Partnership: PPP)を深化させていったのである。

米国は2020年1月、「新型コロナウイルスに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021年1月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3億回分を生産し、接種を開始する」ことを目標にオペレーション・ワープ・スピード(OWS)を発動した。主導権を握ったのは保険福祉省(HHS)のBARDAだ。国内外の企業に対してワクチンの開発・製造・流通に128億ドル以上もの予算を投資した。それは米国製薬企業(モデルナ、ジョンソンエンドジョンソン、ノババックス、ファイザー)だけではなく、英国企業(アストラゼネカ、グラクソスミスクライン)に対してもだった。グラクソ以外の全ての企業が2021年2月までにワクチンを開発できている。ワクチン開発には10年かかるのが一般的だ。米国は作戦名の如く「超光速」で仕事を成し遂げたのだ。HHSだけではなく、国防総省(DoD)も初期から協力した点、米国では1月の時点で既に危機管理モードに入っていたことになる。

4. 2018年米国バイオディフェンス戦略

トランプ大統領は9月18日、米国政府による生物兵器防衛を強化するために、連邦15省庁と諜報機関16機関との調整を改善する戦略を、大統領覚書と報告書「2018年米国生物兵器防衛

戦略 (National Biodefense Strategy 2018)』¹⁵⁵を通して発表した。これによると、国家安全保障会議 (National Security Council) が生物兵器防衛政策を監督し、厚生省 (Department of Health and Human Services : HHS) が実行を主導する。また、厚生長官が閣僚級運営委員会を監督し、毎年、同戦略の見直しを行うことになる。運営委員会は、生物兵器防衛に関連する全省庁にアンケート調査を行い、早ければ 2020 年度から予算要求を行う予定。新型コロナパンデミックにちょうど間に合った形だ。

背景：新興再興感染症脅威あるいはバイオテロのリスクを管理することは、米国の重大な利益となる。今日の相互依存する世界においては、一旦感染症アウトブレイクやバイオテロが発生すると、何千人ものアメリカ人の生活に重大な悪影響を引き起こし、旅行や貿易を制限する可能性がある。

ビジョン：米国は自然、偶発的、または意図的な感染症の脅威に対し、積極的かつ効果的に防止し、準備し、対応し、回復し、リスクを軽減する。

目的：この国家生物防衛戦略は、新興再興感染症の脅威から米国人を守るため、はじめて政府全体を通して実行される。国家安全保障大統領覚書 (NSPM) -14 で、新興再興感染症脅威に対して、国際パートナー、産業界、アカデミア、非政府組織 (NGO)、民間企業とともに生物防御の面で協調し、より効果的に評価、予防、検知、準備、対応、回復する活動を管理する。

使命：生物学的事件が発生している間、連邦政府の使命は人命救助、病気で苦しむ人を減らし、財産と環境を守り、病気の蔓延を抑制し、身体的、感情的、環境的、経済的ダメージを克服できるように地域の取り組みを支援する。

自然に発生する生物学的脅威：感染症の脅威は国境とは無関係である。都市化、生息地への侵入、そして移動の増加と高速化、そして弱い医療体制と相まって、感染症が世界中に急速に広がる可能性が高まっている。薬剤耐性、新興感染症、およびかつて地理的に限定されていた感染症の復活と蔓延は、対応能力を凌駕し、アウトブレイクの制御を困難にする。新興再興感染症のアウトブレイク-世界の最も離れた場所であっても-海や大陸をまたいで急速に広がり、米国の人々とその健康、安全、繁栄に直接影響を与える可能性がある。

故意および偶発的な生物学的脅威：生物兵器またはその使用、国家または非国家によるその拡散は、複数の国々は秘密裡に生物兵器を開発し、テロリストグループは、多くの生物兵器の取得を目指してきた。世界の国々において、病原体はバイオセキュリティ対策が適切ではない研究所に

¹⁵⁵ file:///C:/Users/Mitsuyoshi%20Urashima/Downloads/815921.pdf

保管されており、テロを起こしたい輩によって奪取される可能性がある場所にある。同様に、いくつかの研究所は実験室で研究者への感染や病原体が誤って環境中に放出された場合に、適切な封じ込め対策またはバイオセーフティ計画を持っていない。感染微生物はどこにでも存在し、自己増殖することができる。病原体は世界中で発見されている一環境、動物、貯水池、人間、および実験室。自然に発生するアウトブレイクは、公衆衛生上の危機を招くだけでなく、感染流行中に保管される何千もの臨床サンプルも危険である。何故なら、適切に安全管理が行われなければ、生物兵器として使われ得るからである。

生物学的リスク管理：新興再興感染症のリスク管理には、そのリスクの理解と評価が必要である。米国、海外、どこで発生しようと、それらに対して準備、防止、対応のための措置を講じる。また、リスクはグローバルであるという認識を国際的に共有することが必要である。生物学的脅威が起こるかどうかの問題ではなく、いつ起こるかの問題である。

仮説：進化する生物学的脅威を俯瞰するには、包括的なアプローチが必要であり、米国は次の原則を認識している。

<生物学的脅威は続いている>

歴史を通して病原体は新たに出現し拡大してきた。都市化が進み、旅行者が増え、住環境が変化することで、新しい感染症が発生するリスクが増大している。これとは別に、一部の国やテロリストグループは生物兵器を追い求める。ライフサイエンスの進歩は、そのような兵器への技術的ハードルを減らし、バイオテロを実行し得るスキルを持つ人の数を増やす。

<生物学的脅威は複数の原因から発生する>

米国のバイオディフェンスはバイオテロに対抗するだけでなく、新興再興感染症、研究室などの事故により漏れてしまうも範疇とする。

日本の対応指針はどうだろうか？厚労省ホームページの国内の緊急テロ対策関係¹⁵⁶において、米国同時多発テロ発生以降（2001年10月5日以降）自治体等向け、研究機関等向け、医療従事者向けにテロ全般への対応、異常な感染症の察知、郵便物への対応・対処法・情報提供、生物兵器テロの可能性が高い感染症、病原性微生物等の管理の強化、炭疽菌感染症、ボツリヌス、野兔病、天然痘対応指針などを示してきた。しかし、2005年4月を最後に記事の更新がない。

米国ではバイオテロを安全保障の観点から捉え、ホワイトハウスがリーダーとなり、国土安全保障省、保健省、国防総省、CDC、FBI などが一丸となって対応にあたるスタンスを示している。

¹⁵⁶ <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr.html>

一方、日本では主に厚労省だけが担当している。日本に1人でも天然痘が発生すればたちどころに社会経済は麻痺するであろう。そのインパクトは新型コロナとは比較にならないくらい大きいことが予想される。

5. 米国の不安：天然痘ワクチンを国民全員に接種すべきか？

<ソビエト連邦崩壊とともに天然痘ウイルスがテロリスト国家の手に落ちたという可能性はある
>

2001年9月11日の米国で世界貿易センター、ペンタゴン、そして未遂に終わったがホワイトハウスが同時に攻撃を受けた。その後郵便を使った炭疽菌によるバイオテロが発生した。このことは本章第1節で述べた通りである。炭疽菌が使われたのであれば、天然痘がテロに使われることもあり得るだろうと考えられるようになった。1980年、WHOによる天然痘撲滅宣言の後、生物禁止条約に基づき各国が保有している天然痘ウイルスは自主的に破棄された。そして、天然痘ウイルスを保有する施設を米国CDCと旧ソビエトのVEKTORの2つに絞ったのだ。



Plate 30.4. Only 2 laboratories in the world retain variola virus. **A:** Entrance to the maximum containment laboratory at the Moscow Research Institute for Viral Preparations, USSR. The control panel for biowaste disinfection and disposal is on the right and on the door is a list of persons authorized to enter. The door is kept locked and the key retained by the director. **B:** Variola virus is stored in two nitrogen vapour phase freezers in a maximum containment laboratory at the Centers for Disease Control, Atlanta, GA, USA.

図2. 天然痘ウイルスを保有する施設を2つに絞る：上はロシアのVECTOR、下は米国のCDC



Plate 28.3. The first stage in the transfer of stocks of variola virus from the National Institute of Public Health, Bilthoven, Netherlands, to the Centers for Disease Control, Atlanta, GA, USA, on 2 December 1981, with appropriate safeguards.

図3. オランダの研究施設からアメリカ CDC に向けて天然痘ウイルスが搬送されるシーン

上記2施設以外のところでは天然痘ウイルスは自主的に破棄された。しかし、これは自己申告である。1981年12月2日、オランダの国立公衆衛生院の天然痘ウイルスがアメリカアトランタのCDCに運びだされるシーン。中国、南アフリカ、イギリス（バーミンガム大学）はCDCに移送することなく、自施設で破棄したと報告している

そのため性善説に基づいて考えれば何の問題もない。しかし、性悪説に基づいて考えると天然痘のパンデミックが1人のテロリストによって引き起こされるかもしれないという懸念が残る。実際、旧ソビエト時代、天然痘を含む生物兵器が製造されていた¹⁵⁷。これらは破棄されたことにはなっているが、国家が保有しているかテロリストの手に落ちたという可能性は十分ある。天然痘ウイルスのゲノム配列も2006年には明らかとなった¹⁵⁸。ゲノム情報が解れば理論上天然痘ウ

¹⁵⁷ Alibek K. Biohazard: the chilling true story of the largest covert biological weapons program in the world, told from the inside by the man who ran it. New York: Random House, 1999.

¹⁵⁸ Esposito JJ, Sammons SA, Frace AM, et al. Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (smallpox) virus. Science. 2006 Aug 11; 313(5788): 807-12.

イルスも化学合成可能である。実際 2002 年に米国の研究者らはポリオウイルスの合成に成功している¹⁵⁹。

<国民全員天然痘ワクチン接種賛成派の意見>

テロ発生の翌年、国民全員ワクチン接種賛成派のウィリアム・ビクネル博士（ボストン大学公衆衛生大学院教授）は以下のように意見を述べている¹⁶⁰。

天然痘ウイルスはソビエトからリークして、テロリストに手に渡った可能性がある。使われる前に国民全員をワクチンすれば、その脅威はなくなるであろう。アンケート調査に結果によると、61%のアメリカ人はワクチン接種を望んでいる。

天然痘ウイルスによるテロがどれくらいの確率で発生するかは判らない。しかし、アメリカ国民が天然痘ウイルスに対して免疫がないのは明白だ。1972年に天然痘ワクチンプログラムを終了したため、1億1千9百万人がワクチン未接種である。アメリカ政府はそのリスクを認識し、国民全員分のワクチンをオーダーした。

どのようにワクチンプログラムを進めるかは CDC 次第である。CDC はリングワクチネーションを提唱している。しかし、リングワクチネーションは、流行規模が小さく、地域も限局しており、多くが天然痘に免疫を持っているときに有効なはず。しかし、多くが免疫されておらず、かつ移動範囲が大きい現代において、特に同時多発的に攻撃を受けた場合、リングワクチネーションはうまく機能するだろうか？

2001年6月に天然痘によるバイオテロのシナリオ：「ダーク・ウインター」¹⁶¹が図上演習で用いられた。天然痘に感染したテロリストがいくつかの都市を訪れ、あるいは飛行機などの交通機関において感染を広げる可能性がある。アメリカでは台湾海峡の緊張が高まる中、アメリカで天然痘が発生し13日間で25州、15か国に広がるというものだ。また、ウイルスの空中散布の場合最悪の事態を招きえる。CDCは天然痘患者1人が2-3人の他者に感染させると推定しているが、ユーゴスラビアでの流行では、11-38人に感染させた。1人の天然痘からはじまったユーゴスラビアのアウトブレイクでは1千8百万の天然痘ワクチンが、既に一定の免疫を有する人たちに接種された。

一端流行がはじまると、パニックとなり、とても何百万人という大人数にワクチンを効率的に接種することはできない。ジョンズホプキンス大学が書いたバイオテロシナリオ「ダーク・ウインター」では、天然痘発生後に措置を行っても大混乱を生じるだけであるという結論になった。

1968年、アメリカでの集団接種最後の年、1千4百20万人に対してワクチン接種が行なわれた¹⁶²。その際、9人が死亡した。これは百万人あたり0.6人であり、決して多いものではない（私

¹⁵⁹ Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*. 2002 Aug 9; 297(5583):1016-8.

¹⁶⁰ Bicknell WJ. The case for voluntary smallpox vaccination. *N Engl J Med*. 2002 Apr 25; 346(17):1323-5. doi: 10.1056/NEJM200204253461713.

¹⁶¹ Dark Winter. https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/events-archi ve/2001_dark-wi nter/

¹⁶² Henderson DA, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999 Jun 9; 281(22):2127-37.

見：日本人 1 億 2 千万人に接種すると単純計算で 70 人がワクチンの副作用で死亡するということだ。国内で天然痘患者が出た状態であればまだしも、患者が発生するまえに接種するというのは果たして受け入れられるのだろうか？）。まだ天然痘が撲滅される前の話で世界では一定程度天然痘が発生していた。リスクとベネフィットを天秤にかけると 9 人の死亡も許される時代であったかもしれない。仮に現代の人口でアメリカ国民全体にワクチン接種を行なえば、180 人の死亡がでるであろう。この人数は交通事故による死亡の 1.5 日分である。逆に、半数以上が免疫を持たない今のアメリカで天然痘が流行すれば、10 人に 1 人が死亡すると推測される。だから天然痘ワクチンを国民全員に接種するべきだ。これが推進派の理論である。

<国民全員天然痘ワクチン接種反対派の意見>

ビクネル博士の意見に対して、国立アレルギー感染症研究所のアンソニー・ファウチ所長は以下の主張を繰り広げ「国民全員ワクチン接種」には慎重な立場をとった¹⁶³。ファウチ先生は今のコロナ対策においてもアメリカの政策決定に大きな影響力を持っている。

アメリカ国内での最後の天然痘患者が 1949 年であり、それ以降発生していない。一方、天然痘ワクチンの副作用リスクは比較的高い。そのため、世界で天然痘患者発生があるにもかかわらず 1971 年でワクチンプログラムは中止となっている。

現在テロリストが使うかもしれない天然痘に対して、国民全員にワクチン接種を推進することは百害あって一利なしなのではないか？あるいはテロが実際発生してから、あるいは発生する確率がかかなり高いという情報をつかんでから、一部の人を対象に行えばよいのではないだろうか？

確かに、旧ソビエトは 1970 年代から 1990 年代にかけてかなりの量の生物兵器（炭疽菌、天然痘他）を製造した。その後、彼らはその多くを破棄したとされるが、ならず者国家やテロリストの手に渡った可能性はある。

そうであっても CDC は国民全員ワクチン接種を推奨していない。CDC はリングワクチネーションを推進しており、仮に天然痘患者が発生しても全体へのワクチン接種を行なうべきではないとしている。

ただ、リングワクチネーションだけで天然痘流行を封じ込めることができるかどうかについては疑問が残る。何故なら、いくつかの都市で同時に天然痘患者が発生したとき、CDC と地域保健所だけでは対応できないであろう。

また、過去終息させることができたのは、多くがワクチン接種を受け、既に集団免疫が成立していたことも考えられる。事前にワクチンを施行するとする主張は、あくまで混乱やパニックを避ける意味しかない。

一方、天然痘ワクチンの副作用はよく判っている。100 万人にワクチン接種をすると 1 人か 2 人が死亡し、脳炎なども含む重篤な副作用もあるだろう¹⁶⁴。一方で、911 とそれに引き続いて発

¹⁶³ Fauci AS. Smallpox vaccination policy--the need for dialogue. N Engl J Med 2002; 346: 1319-20. doi: 10.1056/NEJM200204253461711.

¹⁶⁴ Henderson DA, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. JAMA

生じた郵便炭疽菌テロ、アメリカ国民はこのことが心のトラウマになり、不安はまだ続いている。政府の賢明なリーダーシップを感じられず、国民の間に今、無力感が広がっている。

CDC は天然痘が発生したらリングワクチネーションを実施する予定で国民全員ワクチン接種を考えてはいない。だが、アメリカ国民は誰でも希望すればワクチン接種を受けられることを期待している。これは今の状況を考えれば当然の現象だろう。テロが発生する前にリングワクチネーションと国民全員ワクチン接種それぞれの利点と欠点について、開かれた形で政府、専門家、そして国民の間で十分討論するべきなのではないだろうか。これが反対派の理論だ。

<最初に軍隊から、次に医療関係者から天然痘ワクチンを接種した>

結局、国民全員ワクチン接種についてアメリカ政府はどう考え、どのような決断を下したのだろうか？副作用ハイリスクの人々への接種を避けたとしても、100万人あたり49人から935人に重篤な有害事象がでるであろう¹⁶⁵。そして1人か2人が死亡する。さらにワクチンウイルスが他者に伝播して、ワクチンを接種されていないのに重篤な副作用をもってしまふかもしれない。これは接種する権利や拒否する自由の問題を超えてしまう。一端TVでワクチン接種の副作用をもつ子供の写真などが放映されれば、そこでプログラムは停止するかもしれない。

2002年12月9日、ブッシュ大統領は以下の方針を発表した。

- ✓ 軍の50万人の兵隊に対して強制的に接種
- ✓ 2003年夏まで
- ✓ 同じく50万を医療関係者ならびに救急救命士に。
- ✓ 上記終了後1000万人の医療関係者、警察、消防、他必要と思われる人々に接種。
- ✓ 希望者には便宜をはかる

5. 医療関係者を中心とする一般市民：38,885人に接種して3人が死亡、そしてプログラムは頓挫した

軍関係590,400人¹⁶⁶、医療関係者を中心とする一般市民64,600人¹⁶⁷、合計665,000人に天然痘ワクチンが接種された。軍関係では103/590,400(17/100,000)、一般市民では111/64,600(172/100,000)の神経系の有害事象が発生している¹⁶⁸。その頻度は10倍だ。軍関係では普段から

1999; 281: 2127-2137

¹⁶⁵ Cohen J, Enserink M. Public health. Rough-and-tumble behind Bush's smallpox policy. Science. 2002 Dec 20; 298(5602): 2312-6.

¹⁶⁶ James J Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, 2002-2004. JAMA 2005; 294(21): 2744-50. doi: 10.1001/jama.294.21.2744.

¹⁶⁷ Christine G Casey CG, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. JAMA 2005; 294: 2734-43. doi: 10.1001/jama.294.21.2734.

¹⁶⁸ Sejvar JJ, et al. Neurologic adverse events associated with smallpox vaccination in the United

鍛えている若い人が中心だが、後者では 18 歳から 82 歳が参加し、中央値が 48 歳で中高年も多く含まれた。

軍関係（1 人死亡）

- ✓ 頭痛 95 人
 - 一過性の軽い麻痺を伴う（17 人）
 - 手足の痛みを伴う（13 人）
 - めまいを伴う（13 人）
- ✓ 髄膜炎 13 人
- ✓ 脳炎 3 人
- ✓ ベル麻痺（顔面神経麻痺）11 人
- ✓ けいれん 8 人（1 人の死亡を含む）
- ✓ ギランバレー症候群 3 人

医療関係者を中心とする一般市民：38,885 人に接種－3 人死亡

- ✓ 有害事象報告 822 (217/10,000)
- ✓ 非重篤 722
- ✓ 重篤 100：心筋炎・心外膜炎(21 人)、虚血性心疾患（10 人）、全身性ワクシニア（2 人）、脳炎（1 人）
 - ◇ 入院 85
 - ◇ 後遺症 2
 - ◇ 生命に危険のある状態 10
 - ◇ 死亡 3 (77/1,000,000)

重篤な有害事象は若い初回ワクチン接種者よりも、年配者に多くみられた。

2003 年 5 月になってブッシュ大統領は、副作用の際の補償に同意した。しかし、心臓疾患を含む有害事象の多さから、参加者が少なく、頓挫したままだ。また、イラクに入ったものの、何も起こらない（大量破壊兵器は発見されなかった）ことから、ワクチンプログラム参加の意欲も極端に薄らいでしまったのだ。

天然痘ワクチンは副作用が多い。薬は病気を治すために投与される。死亡リスクの高い癌の患者さんに投与される薬であれば少々の副作用は許されるかもしれない。一方、予防接種は基本的に健康な人に接種される。健康な人に非可逆的な重篤な副作用が発生すれば、これを承服できる人はめったにいないであろう。

2022年2月、ロシアがウクライナに侵攻した。俄にバイオテロが取り沙汰されるようになった。また2022年7月25日、サル痘第一例目が日本で報告された。厚生労働省はこのワクチンを東京の国立国際医療研究センター病院では入院患者を担当する医師や看護師など50人に接種を済ませていて、接種の対象を保健所や地方衛生研究所の職員などにも拡大することを検討している¹⁶⁹。サル痘に日本の天然痘ワクチンがどれくらい有効なのかの検証が成されないまま、しかも先進国でサル痘により死亡したものは居ないのに、そして男性と性行為をもつ男性（MSM）間で広がっており、ワクチンが無くても感染拡大を予防することは可能であるにもかかわらずワクチン接種が進められている。

<米国は天然痘ワクチン戦略を継続している>

ところが、米国はそこで天然痘対策を断念したわけではなかった。1970年代より通常の天然痘ワクチン（ACAM2000）の前に Modified Vaccinia Ankara（MVA）が使われていた。このウイルスはヒトの体内では増殖しない。副作用も少ないことが期待された。そこで韓国駐留の米国兵士440人を対象に、MVAを2回接種した後ACAM2000を1回接種する群とACAM200を1回接種する群にランダムに振り分ける非盲検の第Ⅲ相臨床試験が実施された¹⁷⁰。前者の方が後者に比べ倍近い中和抗体の上昇をみた。しかしながら、注射部の発赤は前者で一切見られなかったが、後者では平均76mm発赤していた。このことは、天然痘ワクチン接種前にMVAワクチンを2回接種しておけば、副作用のリスクをかなり少なく抑えられる可能性を示唆している。よって、万が一天然痘が世界のどこかで発生したとしても、米国は国民を守ることができるであろう。「転んでもただでは起きぬ」不屈の精神を米国は持っている。

¹⁶⁹ <https://www3.nhk.or.jp/news/html/20220725/k10013734561000.html>

¹⁷⁰ Phillip R Pittman PR, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. N Engl J Med 2019 Nov 14; 381(20): 1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1817307.



図 4. Modified vaccinia Ankara (MVA)

弱毒ワクチンの方が副作用は少ないことが予想される。しかし、流行地域でワクチンが有効かどうか確かめられていない。

MVA はヒト細胞中で増殖しない性格をもつ。このため副作用は少ないことが予想されるが、反面予防効果も弱い可能性がある。

Japanese strain (LC16m8): chiba Kaketsuken LC16m8 : 1970 年代日本のこども 5 万人で試され副作用が少なかった。

テトラサイクリンコンボ：接種後副作用がではじめたとき、テトラサイクリンを投与することにより増幅を抑えることができる。

米国は 2019 年になっても尚天然痘対策を継続しているが、日本の天然痘対策は 2009 年で停止しているように見える。日本においては、日本製の天然痘ワクチン (LC16m8) を自衛隊 1692 人に接種し、2 人に皮膚炎を認めたがいずれも軽症で自然軽快した¹⁷¹。しかし、米国の天然痘騒動を鑑みれば、日本でも自衛隊ではなく一般人に接種した場合、予想以上の副反応がでて、死亡例がでることも容易に想定される。

¹⁷¹ Saito T, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA 2009 Mar 11; 301(10):1025-33. doi: 10.1001/jama.2009.289.

6. 天然痘治療薬テコビリマットは 35 万の化合物から選ばれた

テコビリマットはアメリカが天然痘テロを懸念して開発してきた薬物である。35 万の化合物から選ばれた薬というから驚きだ¹⁷²。米生物医学先端研究開発局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority : BARDA) が投資した薬だ¹⁷³。そのため米国政府はこの発明において一定の権利を有する。BARDA は、新型コロナパンデミック対策でモデルナ、アストラゼネカ、ファイザーなどの製薬企業に巨額の投資を行い、8 カ月という異例の速さでワクチン開発に成功した。これが無ければ今頃世界で数千万の命が奪われていたであろう。テコビリマットはサル痘にも効くため、今回のサル痘感染拡大でもしっかり存在感を示している。

天然痘ウイルスのゲノム配列は 2006 年に解読された¹⁷⁴。異なるアウトブレイクにおいて採取された 45 種類のウイルス。距離の近さは、遺伝子の相同性の高さを示す。A は西アフリカ、B 南アメリカ、C はアジア。C の中には亜分類があり、紫は西アフリカ以外のアフリカで分離されたものである。結論として、天然痘ウイルスは大きな遺伝子変化を示さずに存在した。天然痘は、人を宿主とし、感染すれば不顕性感染なく発症するので隔離可能、発熱後伝染する、ワクチンの開発などの条件が揃い撲滅可能であったと考えられる。しかし、アメリカでは天然痘ウイルスの合成は禁止されている。2002 年にはポリオウイルスの合成に成功した事例があり¹⁷⁵、理論的に天然痘でも可能と考えら天然痘ウイルスのゲノム配列は非公開である。

7. アニマル・ルール¹⁷⁶

例えば天然痘治療薬は天然痘がパンデミックになる前に開発するべきである。また、天然痘のように致死率が高い感染症であれば、流行がはじまってからプラセボと実薬にランダムに割り付ける臨床試験を実施することは倫理的に困難である。そこで以下の条件が整うときは、ヒトでの第 3 相臨床試験を実施せずに承認をする。放射性や化学テロ剤に曝露された場合の健康被害を軽減するような薬物もこれに該当する。

- ✓ 薬物の毒性の病態生理学的メカニズムが合理的に十分に理解されており、製品による毒性の予防または大幅に軽減することができる。

¹⁷² Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, Lovejoy C, Meara I, Long P, Hruby DE. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):44-53.

¹⁷³ この発明は、生物医学先端研究開発局 (BARDA) により与えられた契約番号 : HHS O100201100001C の下、米国政府支援によりなされた。米国政府はこの発明において一定の権利を有する。

¹⁷⁴ Esposito JJ, et al. Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (smallpox) virus. *Science.* 2006 Aug 11;313(5788):807-12.

¹⁷⁵ Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science.* 2002 Aug 9;297(5583):1016-8. doi: 10.1126/science.1072266.

¹⁷⁶ Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry. chrome-extension://efai dnbmnni bpcj pcgl c l efi ndmkaj /https://www.fda.gov/meda/88625/download

- ✓ 薬物の効果は、ヒトの応答を予測するために十分に特徴付けられた動物モデルがあれば一種類の動物実験でもよいが、不十分な場合、2種類以上の動物種で実験するべきである。
- ✓ 動物実験のエンドポイントは、明らかにヒトにおける望ましい利益、一般に生存率の向上または主要な罹患率の予防にすべきである。
- ✓ 動物およびヒトにおける薬物動態および薬力学に関するデータまたは情報、または関連データにより、ヒトにおける有効用量の選択が可能になる。

FDA は 2022 年 8 月時点で 13 の品目に動物ルールをあてはめ承認してきた¹⁷⁷。今までにソマンやシアン解毒剤、炭疽菌やペストに曝露された場の抗生物質、放射線に被曝した場合の生存率を上げるための薬剤、天然痘治療薬テコビリマットがある^{178,179}。

サルにサル痘ウイルスを静脈注射するとヒトの天然痘と病態が似る。そして 100%死亡する。これに対してサル痘を発症した後、体重あたり 10mg のテコビリマットを経口投与したところ、33 匹中 31 匹 (94%) が生存した。1 日 2 回 14 日間投与すると死亡率を 95%抑制できた。アニマル・ルールでは可能な限り 2 種以上の動物モデルで実施することになっている。そのためウサギ痘の致死量を皮下注射するウサギのモデルも使用した。サル痘と同様の効果を得るには 40mg/kg が必要であった。

サル痘ウイルスを投与すると同時にテコビリマットを投与するとほとんど生存したが、4~5 日遅れると有効性は 83%に低下し、6 日目となると 50%に低下した。しかし、暴露 4 日後であっても 1 日 5~7 回投与すると生存率は 100%となった。

動物実験の用量から人には 600mg を 1 日 2 回投与した。十分な血中濃度を得られ、副作用も無かった。

第 3 章 健康危機管理オペレーションの能力強化

第 1 節 CBRN 脅威のセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化

¹⁷⁷ Animal Rule Approvals. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/animal-rule-approval#:~:text=The%20regulations%20commonly%20known%20as,effectiveness%20of%20drugs%20or%20biological>

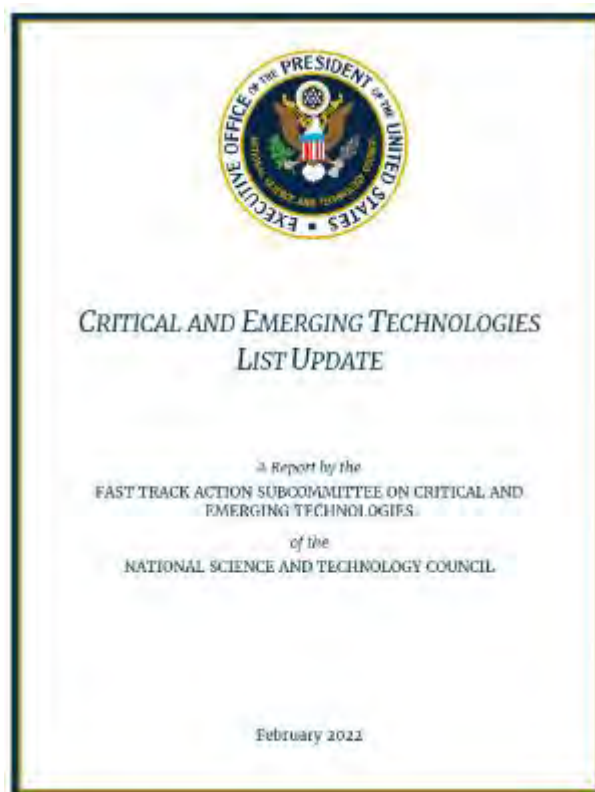
¹⁷⁸ Jordan R, et al. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses* 2010, 2, 2409-2435

¹⁷⁹ <https://www.fda.gov/medial/150191/download>

1. 現状と提言

日本にとって脅威となり得る生物テロおよび化学テロのリスクシナリオ¹⁸⁰を踏まえると、CBRN（化学・生物・放射性物質・核兵器）危機に対する検知機能のモバイル化・スマート化の技術を磨くことが、脅威の迅速検出につながり、我が国の国民の命を救うことにつながると考えられる。いわば、火災報知器の CBRN 脅威版である。この技術は G7 広島サミットの関連会合など要人警護、マスギャザリングへのテロ対策でも活用できる。しかも日本はこれまでウェアラブル端末をはじめ、健康医療分野のセンシング技術を発展させてきた。この分野は米国のバイデン政権も注目しており、日米同盟や経済版 2+2 において半導体の次の重点分野となり得る、極めて重要な技術である。経済安全保障重要技術育成プログラム研究開発ビジョン（第一次）において支援対象となっている、先端的な重要技術のひとつ「先端センサー技術」と、場としての「バイオ領域」を掛け合わせた先端技術でもある。

2022 年 2 月 7 日、米国バイデン政権の国家科学技術会議 (NSTC) は米国のイノベーションおよび国家安全保障における「重要・新興技術 (CET) リスト」の改定版を発表した¹⁸¹。CET リストは元々、トランプ政権が 2020 年 10 月に発表した「重要・新興技術のための国家戦略」に含まれていたものであり、そこでは 20 分野の科学技術が指定されていた（これらは GRIPS 調査対象の横断的分野）。その後、バイデン政権に代わって NSTC はリスト改定において、2020 年のリストをベースとしつつ、バイデン政権が 2021 年 3 月に発表した「国家安全保障戦略の暫定的な指針」で掲げた、米国民の安全保障、経済的な繁栄・機会の拡大、民主的価値観の実現と保護、という三つを推進する潜在性を持つかどうかを判断基準として、CET を特定し直した。バイデン政権は 19 分野を指定するとともに、トランプ政権の CET リストにはなかった各分野におけるサブカテゴリーまで指定している。例えば「先端製造」分野の下には、積層造形、クリーン・持続可能な製造、スマート製造、ナノ製造がサブカテゴリーとして指定されている。



¹⁸⁰ 報告書で詳述

¹⁸¹ National Science and Technology Council, *Critical and emerging technologies list update: A report by the Fast track action subcommittee on critical and emerging technologies of the National Science and Technology Council* (February 2022) <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2022/02/02-2022-Critical-and-Emerging-Technologies-List-Update.pdf>

CETにおいて健康医療分野では大きくふたつ、バイオテクノロジーと、高度でネットワーク化されたセンシング（検出と測定）技術が指定された。バイオテクノロジーの中でも合成生物学（synthetic biology）は米中対立の主戦場になりつつあり、米国議会の関心も高い。岸田政権も「バイオものづくり」として経産省の新機軸、新しい資本主義実現計画においてすでに重点分野の一つに指定している。すでに述べた CDMO に関して、微生物・細胞設計プラットフォーム（開発型バイオファウンドリ）事業者と異分野事業者との共同研究開発を推進する計画になっている。

他方で、CBRN 脅威のセンシング技術は、我が国の経済安全保障において、ほとんど注目されていない。日本はセンシング技術を発展させてきた長い歴史があり、さらに最近ではデバイスの小型化が進み、個人でも携帯できるまでモバイル化、さらにはネットワークに接続されたスマート化が進展している¹⁸²。

以上を踏まえると、我が国にとって CBRN 脅威のセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化は「勝ち筋」の技術といえる。具体的には以下のような技術開発が健康危機管理オペレーションの能力強化に資するのではないかと。

- 化学剤のセンシング（センサーの長寿命化、干渉ガスによる影響の少ない機器、検知範囲の広い機器）
- 生物剤のセンシング
- 検知後のファーストレスポンスや地域住民への早期情報伝達方法の整備（各家庭への情報伝達手段整備）
- ドローンの自動飛行による定期的な検知（国産ドローンの活用、センサー）

こうしたセンシング技術は、大規模集客施設や公共交通機関、重要インフラに機器を設置し、警察や消防へ自動通報する運用が想定される。たとえば球場に、サリンなど化学兵器禁止条約に掲載されている毒性化学物質を検出・測定できるセンサーを大量に設置すれば、サリンを撒かれても、ファーストレスポンスである消防や地方警察が迅速に認知することができる。警察による街頭防犯カメラシステムと同じ発想である。さらに毒性が強い剤については東京の警察庁や内閣官房の事態室に自動通報することも可能であろう。

しかもこうした技術は、民生用に留まらず、自衛隊でも活用できる。センシング技術を有する日本企業は、防衛産業の機微技術開発を担っているケースも多い。防衛産業は衰退が懸念されている。自衛隊、47 都道府県の防災、警察の科学捜査研究所も活用できると想定すれば、国内で莫大な需要が見込める。テロで使用されるような化学剤や生物剤は自衛隊が保管していることから、自衛隊が実証試験を担うことも一案である。

大規模集客施設や公共交通機関などリスクの高い施設には設置を義務化し、国や自治体が調達すれば、それがプル型インセンティブとなり、日本企業の技術開発の呼び水となる。定期的なメ

¹⁸² 我々が 2022 年 3 月に提出した報告書では、スマートウォッチによる地域感染症サーベイランス機能の強化、スマートフォンによる新型コロナ CRISPR 検査、全国ウイルスサーベイランスシステムの再構築について提言した。

メンテナンスが必要なことからサブスクリプション型のインセンティブであり、危機管理投資であると同時に、有望な成長投資とも言える。

既存のセンサー機器はまだまだ大型のものが多いようである。たとえば米国政府が開発した TacBio は携帯型の生物剤検知機器である。エアロゾル状の細菌、孢子、ウイルス、毒素を検知できるが、小型とはいえ 4kg ほどする¹⁸³。同じく米国で開発されたスマートエアサンプラーも病原体、ウイルス、バクテリア、孢子等のエアロゾルを効率よく捕集できる装置だが、バッテリー込みで 3kg ほどする¹⁸⁴。

また、平成 28 年（2016 年）に消防機関が保有する NBC 災害対応資機材を調査した報告書がある。これによれば、生物剤の有無の確認及び種類の検知を行う「生物剤検知器」として、炭疽菌を識別できるラピッドバイオアラート¹⁸⁵やバイオキャプチャー¹⁸⁶といった機器が全国の消防本部に配備されていた。しかし、こうした生物剤検知器を保有していたのは高度救助隊保有消防本部などに限られ、調査で回答があった消防本部のうちわずか 15%（112/733 本部）に留まっていた。

一方で、日本ではかつて JST 等が CBRN 脅威のセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化を支援していた実績がある。

化学剤・生物毒素の一斉現場検知法の開発（代表：警察庁科学警察研究所、日立製作所、理研計器）

https://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/chousei/1279430.htm

<https://www.jst.go.jp/shincho/database/pdf/20051460/2005/200514602005pp.pdf>

可搬型生物剤・化学剤検知用バイオセンサの開発（代表：大阪大学、産業技術総合研究所、岡山理科大学、科学警察研究所、大阪市立環境科学研究所、パナソニック電工、コニカミノルタオプト）

<https://www.jst.go.jp/shincho/database/pdf/20111550/2011/201115502011pa.pdf>

<https://www.jst.go.jp/shincho/database/pdf/20111550/2015/201115502015rr.pdf>

また、バイオチップの社会実装も進んでいる。東レ株式会社は微量血液からアレルゲン特異的 IgE 抗体を複数項目同時かつ高精度に測定することが可能な、アレルギー検査用バイオチップを

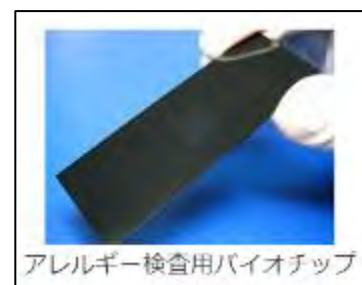
¹⁸³ <https://www.stjapan.co.jp/products/1763>

¹⁸⁴ <https://www.stjapan.co.jp/products/2654>

¹⁸⁵ BTA テストストリップと組み合わせることで、現場での生物兵器の検知・同定が可能。炭疽菌などの特定病原菌に対する抗体反応を利用し、約 15 分で生物剤の有無を識別。<https://www.teisen.co.jp/product/631/>

¹⁸⁶ 空気中に浮遊する生物剤を容易な操作で採集できるポータブル型生物剤捕集器。一体型の使い捨てカートリッジ採用により連続採集が可能。本体の除染も可能。<https://www.teisen.co.jp/product/633/>

開発した。バイオチップとは DNA、タンパク質、糖鎖等のバイオ分子が基板上に固定されたチップのことで、固定されたバイオ分子と特異的に相互作用する物質を検出できる。アレルギー検査用バイオチップでは、アレルゲン（タンパク質）が基板上に固定されており、特異的に結合するアレルゲン特異的 IgE 抗体を検出することができる¹⁸⁷。これは東レが開発してきた高感度 DNA チップ 3D-Gene の技術がベースになっている。



バイオチップの開発では微細加工や回路設計、パッケージなど、半導体の技術が活用できる。また、大量のセンサーをネットワークで接続する際には小型の半導体も必要になる。半導体戦略とのシナジーも期待できる。

この勝ち筋の技術を開発するにあたり教訓とすべきなのが、日本の消防用設備である。日本の火災報知器や消火器は高性能なものもあるが、日本の独自基準にあわせ開発されてきたため、ガラパゴス化している。たとえば、警報音が聞こえない聴覚障害者に光の点滅で火災の発生を伝える光警報装置は、米国やドイツ、韓国などで公共施設やホテルなどへの設置が義務付けられているが、日本ではまだまだ普及していない¹⁸⁸。このためアジアの火災報知器設置ニーズに日本製は対応できず、米国製品が主流になっている。

日本が磨いてきたセンシング技術（検出と測定）のモバイル化・スマート化は、日本、そして世界の健康危機でこそ活用されるべきではないか。

第2節 AI を使ったドラッグ・リポジショニングの加速化

1. 現状と提言

治療薬について、健康危機が発生して病原体が判明し、それが新型コロナのような新興感染症であった場合、ゼロから創薬し、治験を経て社会実装するまでには時間を要する。したがって初動では、いかに既存薬の転用、すなわちドラッグ・リポジショニングを加速化し、緊急使用許可を得られるか、が勝負となる。安全で有効な治療薬の探索を加速化するのが、ハイスループットスクリーニング (HTS) と呼ばれる技術である。多くの日本企業が HTS の精度向上を競っている。しかし次のパンデミックで社会実装するうえでの課題は、それを政府が社会実装につなげられるか、にある。

新型コロナで治療薬の迅速な社会実装に貢献したのが、英国の RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) という大規模臨床試験であった¹⁸⁹。英国は公的医療保険サービス NHS (National Health Service) を軸に、平時から国内に普及していた電子カルテを集約し、膨大なコロナ感染者のデータを集積し、ランダム化臨床試験や疫学調査など臨床研究を積極的に

¹⁸⁷ <https://www.toray.co.jp/news/details/20210426001580.html>

¹⁸⁸ <https://www.yomiuri.co.jp/national/20211122-0YT1T50001/>

¹⁸⁹ <https://www.recoverytrial.net>

実施した。2020年6月16日、英国オックスフォード大学の研究チームは、6400人のCOVID-19患者を対象としたランダム化臨床試験により、ステロイド系抗炎症薬「デキサメタゾン」が人工呼吸器の必要な重症例の死亡リスクを約35%も減少させるという研究結果を公表した¹⁹⁰。デキサメタゾンは喘息等のアレルギー性疾患、皮膚病など、多くの病気の治療で日本を含め世界中で頻繁に使われており、しかも、一バイアル（瓶）300円程度と安価に流通している古典的な薬である。この結果を受け英国政府はデキサメタゾンをCOVID-19の治療薬として承認した。重症患者の死亡率を下げる効果を世界で最初に示した研究として、このニュースは世界を駆け巡った。WHOは調査結果を歓迎し¹⁹¹、日本を含め各国が続々と治療薬として承認した。

RECOVERY試験は、数千人規模のCOVID-19患者を対象とした臨床試験が2020年3月という危機の初期から5本、国民保健サービスを使って一気に実施されてきたことである。これら臨床試験には英国の175もの病院、11500人以上の患者が参加した。英国の約30万人のCOVID-19感染者の4%程度が参加した計算となる。英国でこれを可能にしたのは、大規模なランダム化臨床試験を即実施できる新規医療の臨床研究開発基盤、それを支える電子カルテと人材であった。

日本でも、加藤勝信議員がコロナ危機初期の教訓を踏まえ自民党で医療DXについて提言作成をリードし、再び厚労大臣として、医療DXを推進されることが期待されている。このモメンタムを活かし、日本がいま取り組むべきが、**治療薬リポジショニングの基盤となるプラットフォームの構築**である。

オペレーションとしては、まず政府（たとえば内閣感染症危機管理統括庁や感染研）が、製薬企業が市販している医薬品、開発中の低分子化合物、開発中止した化合物も含め10万から40万程度のライブラリを作成する。製薬企業のみならずアカデミアのシーズも取り込みたい。構造式とともにバイオロジーデータや臨床結果のビッグデータを、できるだけ多く集約する。ここからin vitroで網羅的にスクリーニングした上で、in vivoで発現を確認する。この評価で活用できるのが、HTSの技術である。

HTSに関しては、日本企業が競ってAI創薬技術を発展させている。たとえばNECは欧州ワクチンイニシアチブやオスロ大学病院などと研究コンソーシアムを形成し、NECのAIを用いたワクチン設計技術を提供している¹⁹²。さらに日本発の創薬ソリューションプロバイダーであるAxcel ead Drug Discovery Partners 株式会社（神奈川県藤沢市）¹⁹³は日立と協業し、武田薬品工業から継承した過去30年分、150万以上の質の高い化合物ライブラリを基盤に、標的探索、候補化合物の創出、創薬プロセスの工業化などを支援している。

政府が医療DXを推進するとともに、化合物の統合プラットフォームを平時から形成し、それを日本のHTS技術で支えることで、医薬品のリポジショニングを加速化できる。そうして「日本版

¹⁹⁰ University of Oxford, 16 June 2020, “Dexamethasone reduces death in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 “

¹⁹¹ WHO, 16 June 2020, “WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients “

¹⁹² NEC, 2022年4月8日付「[NECとCEPI、最先端AIを活用し広範なベータコロナウイルス属に対応する次世代ワクチンの開発を開始](#)」

¹⁹³ <https://www.axcel ead.com/>

RECOVERY」の基盤を実現できれば、次のパンデミックにおいて、国民がいち早く安全で有効な治療薬にアクセスすることが期待できる。またこの基盤ができればリポジショニングと並行して、mRNA 原薬の配列設計を迅速に進め、中長期的に活用できる治療薬の創薬にも役立つ。

mRNA ワクチンの開発で蛋白質の立体構造を高い精度で解析するために AI が用いられた。

2. 新型コロナの治療薬として AI がみつけたバリシチニブ

新型コロナの治療薬開発においても、既に使われている薬（既存薬）を対象に「新型コロナによる肺炎症状を改善しうるものがないかどうか」が AI を使って短時間にかつ論理的に探索され、新型コロナの薬として使われるようになった実例がある。関節リウマチやアトピー性皮膚炎の治療薬として使われる「バリシチニブ Baricitinib」という薬だ。きっかけは AI による新薬開発を手掛けるイギリスのベンチャー企業ベネボレント AI 社が新型コロナでおきる炎症や免疫反応の経路図を使って、炎症に関与する酵素（キナーゼ）の機能を阻害する薬剤を AI で探索し、バリシチニブを突き止めたことにある¹⁹⁴。この論文が公開されたのは 2020 年 2 月 4 日のことであった。日本ではまだダイヤモンド・プリンセス号が横浜港に接岸していない段階で、新型コロナは対岸、中国は武漢の火事ではなかった。

バリシチニブの製造販売元であるイーライリリー社とベネボレント AI 社との関係は定かではない。しかし、イーライリリー社はベネボレント AI 社の論文発表後に臨床試験（国際共同第 3 相試験）を実施し、新型コロナの治療薬として実際に使えることを確認した¹⁹⁵。そして 2021 年 4 月にバリシチニブは「新型コロナによる肺炎（酸素吸入を要する場合）」に使える薬として承認されるに至った。

3. AI 創薬

製薬業界では「新薬開発（創薬）はハイリスク、ハイリターン」とされている。その理由は次の 3 点に集約されている。第一に研究開発がうまくいって発売にまでこぎつける可能性がわずか 3 万分の 1 ほどしかない。第二に、一貫した研究開発には 1000 億円を超える莫大なコストがかかる。第三に、順調に進んでも、研究開始から販売開始に至るまで 10~20 年の歳月を要する。

つまり、大半は莫大な予算をつぎ込んだにもかかわらず、どこかで断念せざるを得ない事態に陥り、大損をすることになるのだ。ただし、3 万分の 1 という宝くじのような確率を潜り抜け「患者が多いのによい薬がなかった病気」の新薬を売り出せた場合の利益は大きい。たとえば 2019 年

¹⁹⁴ Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): e30-e31.

¹⁹⁵ COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec; 9(12):1407-1418.

に世界で最も売れた医薬品はアメリカもアッヴィ社が開発した自己免疫疾患治療薬（抗 TNF アルファ抗体、ヒュムラ）で、売り上げはたった 1 年で 268 億 5100 万ドル（約 2 兆 8731 億円）に上ったという。

ハイリスクゆえに、一部の大手製薬企業を除き、一から新薬を開発するのは難しいとされてきた。だが、2012 年頃から風向きが変わってきた。「AI を利用すれば創薬プロセスを効率化でき、時間、コスト、人材など大幅に削減できるのではないか」と考えられるようになったのだ。

最も注目されているのはコンピュータという仮想空間内で新たな化合物を生成できる点である。論文などで得た化合物の構造式データをもとにその一部を改変した新しい化合物を仮想的に作り出し、それを化合物ライブラリに加えることができる。SMILES 記法は 1980 年代に登場したもので、コンピュータ内で構造式を扱い、化学データベースの構築や化合物の活性化を予想させる「ケモインフォマティクス」という分野を発展させた。まず大量の化合物の構造式を SMILES 記法であらわしたデータを読み込む。AI は CCC が来ると次に何がくる確率が高いか といった規則性を学んでいく。そのうえで、乱数を使って規則性をごくわずかだけ崩す処理を行わせる。するとコンピュータ内で新しい文字列が生まれ、それを新規の化合物とみなすことができる。このようにしてバーチャル化合物ライブラリを充実させれば、より多くの化合物を対象にスクリーニングを行えるようになる。その結果、コスト、時間、人材の大幅削減が実現する。

たとえばアメリカのベンチャー企業、インシリコ・メディシン社は「独自の AI 技術を使って生体内のキナーゼという酵素を標的としたリード化合物候補をわずか 46 日で複数得た」と報告している。従来のスクリーニングに比べ、実に 15 倍も速いスピードだという。

AI が役立つものとして、1) 特許情報や先行文献の調査、2) ドラッグ・リポジショニング、3) 合成経路探索、4) 薬理試験、5) バイオマーカー探索などが挙げられるが、現時点で AI 創薬によって世に出た新薬はない。インシリコ・メディシン社は特発性肺線維症という病気を対象に AI 創薬を進めており 2021 年 11 月にマイクロドーズ試験に入っている。日本においても第 1 日本住友製薬がイギリスのエクセンシア社とともに AI 創薬を進めている。

4. 湘南ヘルスイノベーションパーク

<開設から 4 年で 1700 件のコラボレーションが生まれた>

湘南ヘルスイノベーションパーク（湘南 iPark）は革新的なアイデアを社会実装するため 2018 年 4 月、武田薬品工業株式会社が湘南研究所を開放することにより設立された。製薬企業だけではなく、創薬ベンチャー企業、次世代医療、AI/IoT/ロボティクス、細胞農業、開発業務受託機関（CRO）を含む研究開発支援企業、研究機器・医療機器の会社、ビジネスサポート企業、ベンチャーキャピタル、湘南鎌倉総合病院、神奈川県や鎌倉市、藤沢市の行政も参画し、幅広い業種や規模の産官学が結集し、エコシステムを形成し、オープンイノベーションの場となっている。建物の構造も随所にネットワークを広げやすい場が設けられており、仕事外のクラブ活動、その結果、特に開設から 4 年で 1700 件のコラボレーションが生まれた点は注目に値する。

第3節 医薬品コールドチェーンにおける保冷配送技術

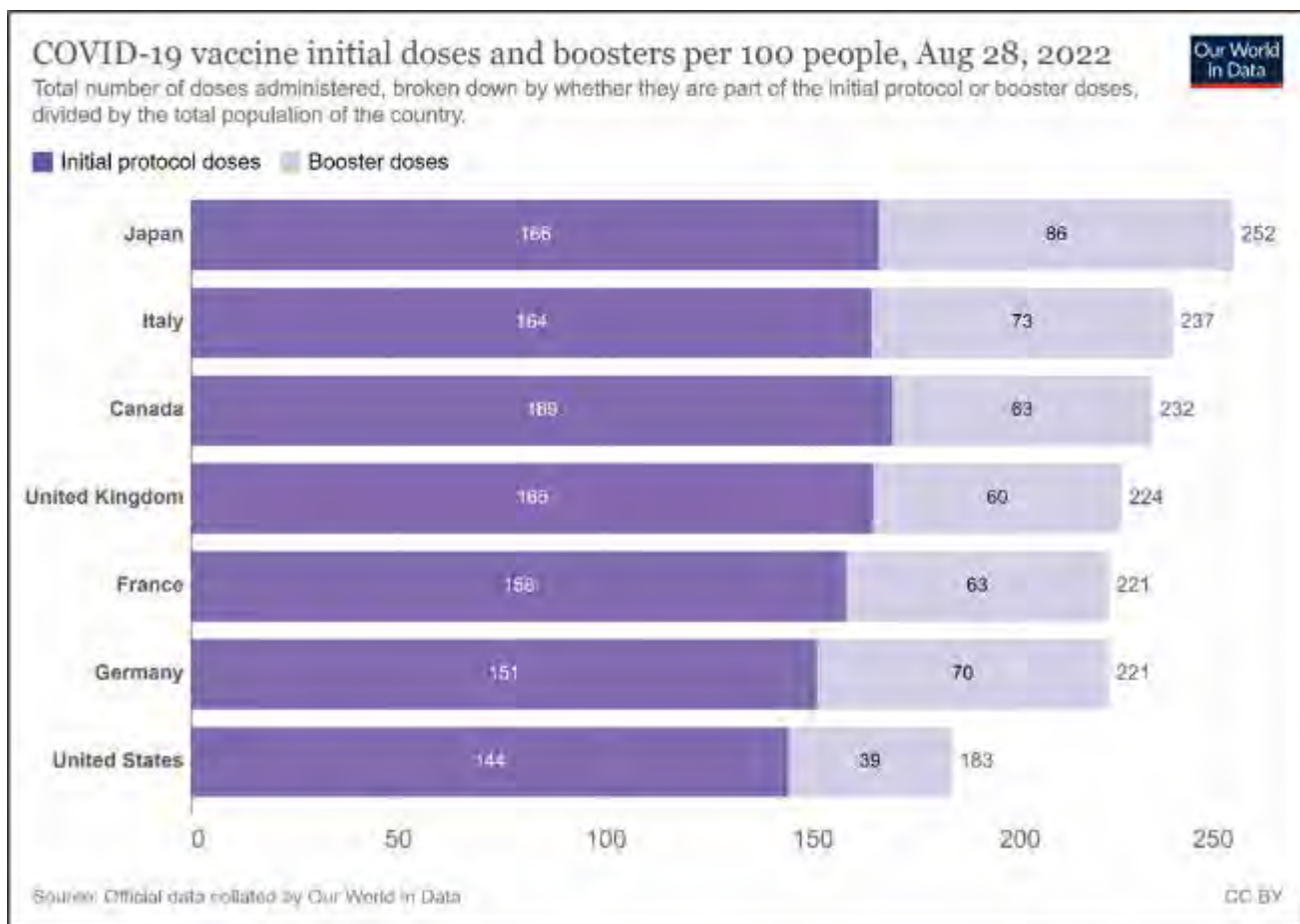
有効で安全なワクチンは、人々に接種されてこそ、はじめて意味がある。ワクチンの製造能力が大幅に強化されたことで、世界では供給そのものより、いかに人々の腕まで届けるか、サプライチェーンが課題となった。ファイザー社の mRNA ワクチンは-90から-60℃、モデルナ社の mRNA ワクチンは-20±5℃という、凍結保存したままのコールドチェーン（保冷配送）が必要だったためである。英医療調査会社エアフィニティの試算によれば、G7 と EU だけで 2022 年 3 月までに 2.4 億回分ものワクチンが期限切れで廃棄された¹⁹⁶。またアフリカ諸国に届いたワクチンの約 40%が使用されていないと見られている¹⁹⁷。

米国、EU、インド、日本などがワクチンを大量生産し、COVAX ファシリティの枠組みも活用しながら途上国へ積極的に無償供与したことで、新型コロナウイルス感染症について、世界のワクチン争奪戦はほぼ終わりを迎えたと言ってよい。コロナワクチンはコモディティ化したのである。いまボトルネックになったのは、ワクチンを人々の腕にまで届けるサプライチェーン、打ち手の医療スタッフの確保、そしてコールドチェーンである。

日本は、国内で日本人向けの臨床試験が必要だったことから、英米に比べ 2 カ月ほど新型コロナウイルスワクチン接種の開始が遅れた。しかし日本はワクチンを人々の腕まで届けることに奔走し、成果を出した。菅義偉政権は 1 日 100 万回、最大 170 万回ほどのペースで急速にワクチン接種を進めた。追加接種の開始も欧米に遅れたが、順調に進んでいる。人口 100 人あたりのワクチン接種回数（追加接種を含む）で比較すると、日本は 252 回と、G7 トップである（Our World in data）。

¹⁹⁶ Financial Times, 10 April 2022, "[Demand for Covid vaccines falls amid waning appetite for booster shots](#)"

¹⁹⁷ "COVID shots are finally arriving, but Africa can't get them all into arms," Reuters, 7 December 2021.



この高いワクチン接種率を支える、日本の効率的なワクチン接種オペレーションは、世界に誇る、政府と企業の協働のベストプラクティスである。

その代表例が「**豊田市モデル**」である。

愛知県豊田市は2021年4月から、医師会、トヨタ自動車、ヤマト運輸とともに、接種会場の効率的な運営やワクチンの安全な輸送を実現する「**豊田市モデル**」を実施してきた。ワクチン接種オペレーションの設計では、トヨタ生産方式（TPS）で知られる、人や物、情報を停滞なく、負担なく、スムーズに流す秒単位のプロセス管理手法が、存分に活用された。そして輸送では、ヤマト運輸が超低温の「氷」と専用の保冷ボックスを活用した。その超低温氷をつくるため、マイナス120度まで冷やせる電気式冷凍庫が投入された。

この超低温冷凍庫を開発したのは静岡県沼津市に本社を構えるエイディーディー（ADD）である。熟練の作業者の手作業が必要不可欠なADD社の超低温冷凍庫。トヨタはその生産性向上も支援した。こうして豊田市では、超低温冷凍庫から、超低温の氷、保冷配送、そして日々カイゼンされるトヨタ式の効率的オペレーションによって、地元の医師会や産業医、看護師など医療従事者が効率的なワクチン接種を進めた。

日本政府はさらに、コールドチェーンの技術を「ラスト・ワン・マイル支援」というブランドで世界に提供してきた。2021年3月以降、ワクチンを接種現場、そして人の腕まで届けるための

コールドチェーン体制の整備や医療関係者の接種能力強化を実施してきた。2022年5月時点で、支援対象国は77か国・地域にのぼる。

コールドチェーンについて日本が勝ち筋の技術は、そのオペレーションそのものと、ハードウェアの二つに分かれる。

オペレーションの基盤となったのが、魚介類など生鮮食品の配送で培ってきた日本のお家芸、保冷配送の技術である。小口保冷配送ではヤマト運輸が先駆者として知られている。ヤマト運輸は1988年に保冷宅配便サービス「クール宅急便」を開始。それ以降、多くの物流事業者により保冷宅配便が展開され、社会実装に至った。しかし、中国でクール宅急便は模倣され、類似サービスが広がり始めた。ヤマトホールディングスの木川真・特別顧問（元会長）は「品質のいいものを日本から中国に持っていっても、中国国内で運ぶのは中国の事業者になるため、品質が劣化することが耐えられないという思いがありました。もし、多少の品質劣化でもいいというのが中国の基準になったら…それがアジアの標準になり、ひいては世界標準になるかもしれない」と、危機感を感じていた。

そこで、ヤマト運輸は国交省、経産省を巻き込み、2015年から小口保冷輸送の国際標準化を目指した。2020年、国際標準化機構（ISO）において、日本政府が主導する形で、**小口保冷配送サービスはISO 23412という国際規格として発行した**。ISO 23412は小口保冷配送サービスのうち、荷物の積み替えを伴う輸送形態を対象とする国際規格であり、車両に搭載されている保冷库などの空間の温度管理を中心に、配送中の積み替え作業に関する要求事項が規定されている。まさに、日本の技術をもとに官民連携でルールメイキングが進んだグッドプラクティスである。

さらに保冷配送のハードウェアでも、日本の技術が光る。国内でモデルナの mRNA ワクチンの保冷配送に使われているのが、ツインバード工業株式会社（新潟県燕市）が開発した**ワクチン運搬庫「FPSC（フリーピストンスターリングクーラー）ディープフリーザー**」である¹⁹⁸。このディープフリーザーは小型で持ち運びが容易で、主に-50℃以下の精密な温度制御に広く使用されている。FPSCの技術は、家庭用冷蔵庫などで使用されるコンプレッサーなどによる従来の冷却方式と比べて、マイナス数十度の超低温でも1度単位で温度が制御できる。FPSCは、ヘリウムガスを冷媒に用いる。円筒内でピストンが往復運動し、ヘリウムガスを膨張・圧縮させることで冷却。数分でマイナス80度まで到達する¹⁹⁹。



また小型で、振動にも強い。-20℃から-40℃の温度帯を中心に厳密なコールドチェーンを必要

¹⁹⁸ FPSC ディープフリーザー商品紹介 <https://www.g-mark.org/award/describe/52069>

¹⁹⁹ 日経ビジネス、2021年5月6日「[国難を救うワクチン運搬庫を量産 新潟の中小メーカーが奮闘](#)」

とする mRNA ワクチンやバイオ型医薬品、細胞等の搬送や保管に最適である。すでに日本国内で 1 万台以上が新型コロナワクチンの輸送や保管で使われている。

FPSC は、約 200 年前にスコットランドの研究者が提唱しながらも長く実現できなかった。部品点数は 100 以上、かつ非常に精密な加工技術が求められるため製品化が難しい。ピストンが駆動する部分は、部品のバラツキが 1 ミリの 100 分の 1、数十マイクロメートルしか許されない。それでもツインバード工業は 20 年以上の研究開発を経て、社会実装までこぎつけた。ツインバード工業の野水重明社長は「ものづくり企業が集積する燕三条の技術があったからこそ」と語る²⁰⁰。

しかし、FPSC 事業は長く赤字続きで、一時は希望退職を募ったツインバード工業にとって「会社のお荷物、金食い虫」だったという²⁰¹。日の目を見たきっかけは、2011 年に JAXA（宇宙航空研究開発機構）の「宇宙実験用冷凍冷蔵庫を作ってほしい」という依頼だった。2 年後、FPSC 冷凍冷蔵庫は国際宇宙ステーションの「きぼう」日本実験棟に設置され、その後、事業は黒字化を達成する。当初は民生用で想定されていたが、政府調達に参加し、産業用としての道を進んだことで、事業の収益化にもつながった。

そうやって燕三条で技術を磨いてきた FPSC ディープフリーザーが、mRNA ワクチンのコールドチェーンを支えた。

さらに FPSC は日本政府のワクチン外交においても強力な武器になっている。ラスト・ワン・マイル支援の一環として、国際協力機構（JICA）はモザンビーク政府などに FPSC を無償供与している。FPSC は自動車のシガーソケット（電気供給装置）から電源を取るユニークな機能を持ち、揺れにも強いなど、ワクチンの質を担保しながら遠隔地への運搬が可能で、悪路の多い途上国の地方部でさらなる活用が期待されている。

第 4 節 パッチ型ワクチンあるいは点滴製剤の製剤技術

非注射型ワクチン、次世代経鼻ワクチン、パッチ型など、薬局で受け取り自己接種できる、あるいは訓練を受けたボランティアでも簡単に「接種」できるワクチンの製剤技術も、日本にとって有望な技術である。

この領域では世界に先駆け日本で技術が育ち始めている。例えば、2019 年に日東電工から独立して創業したパスポートテクノロジーズ社は、皮膚表面に微細な孔を開けるマイクロポレーション技術と、微細孔を介した薬物の吸収を制御するパッチ組成技術を組み合わせた薬物投与技術を開発し、頭痛薬の治験を実施中である。

以下日本の中小企業の中にも注目すべき製剤技術が眠っている。例えば mRNA ワクチンの物質特許は海外医薬品メーカーが押さえているが、製剤特許や結晶特許などでは日本が参入する余地がある。

²⁰⁰ 同上

²⁰¹ 同上

例1：モリモト医薬：粉末ワクチン・連続凍結乾燥装置について²⁰²

ファイザーやモデルナ社の新型コロナ・ワクチンは冷凍された状態で搬送しなくてはならない。しかし、モリモト医薬の技術を使えば凍結したまま真空中で乾燥することで高温に曝すことなく水を除去できる。その結果常温で保管が可能となり、軽量化もできる。未だに研究段階ではあるが、凍結乾燥ワクチンが元の液体ワクチンと同等の効果を示すことが確認されている。

例2：久光製薬の経皮薬物送達システム（TDDS：Transdermal Drug Delivery System）²⁰³

サロンパスで有名な久光製薬は貼って皮膚から薬を送りこむ経皮薬物送達システムに基づいた商品開発に力を注いできた。中でも注目されるものに Microneedle Technology（マイクロニードルテクノロジー）がある。マイクロニードルという微細な突起物により角質層の下に直接薬剤を送達させる薬剤経皮投与方法で、角質層バリア機能の影響を受けないため、従来注射剤として使用されていた薬剤を経皮的投与にすることも可能となる。

よって例えば mRNA ワクチンは筋肉注射であるが故に多くの国民に医療機関あるいは大規模接種会場に赴いてもらう必要があり、国民の8割が接種するのに半年を要した。しかしパッチであれば郵送も可能であるため、多くの国民に短期間でワクチン接種を実施することが可能となるかもしれない。

例3：アイジェックス・メディカル 針なし注射器²⁰⁴

歯科領域で使われている

例4：カイコ由来の経口ワクチンの開発²⁰⁵ KAIKO（九州大学発のベンチャー企業）

食べるコロナワクチン サナギにスパイク蛋白遺伝子を含むバキュロウイルスを注射する。そのサナギを凍結乾燥させ粉末とし、カプセルに入れれば経口ワクチンとして使える。

例5：組換え型ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス（hPIV2）をベクターとした点鼻型ワクチンの開発 バイオコモ（三重大学発のベンチャー企業）

第5節 心肺補助（ECMO）システムの小型化・軽量化

新型コロナではウイルス性肺炎が致命傷となる。細菌性肺炎とは異なり炭酸ガスは溜まらず低

²⁰² 粉末ワクチン・連続凍結乾燥装置について 株式会社モリモト医薬 <https://www.morimoto-yaku.jp/powderedvaccine>

²⁰³ <https://www.hisamitsu.co.jp/company/tdds.html>

²⁰⁴ <https://aijex-medical.com/>

²⁰⁵ <http://www.kaicotd.jp/>

酸素血症になるのが特徴である。これに対して人工呼吸器は炭酸ガスを低下させる点で有利だが、著しい低酸素に対して高濃度の酸素を投与するとかえって肺を傷害して酸素化効率が低下し悪循環に陥ることがある。一方、ECMO を使うと、肺を休ませながら血液を直接酸素化できるため高濃度酸素による肺傷害を回避し救命率を上げることができる。しかし、ECMO は大型で複雑な特殊機器で大学病院規模の ICU を持つ大型病院でないと使えない。

これに対して国立循環器病研究センターは ECMO の小型化・軽量化に 2018 年に成功した。これは感染症有事の際の危機管理医療機器となり、日本が世界に誇る技術となり得る。本装置は世界最小・最軽量（29×20×26cm、6.6kg）で、簡単に持ち運びができる。4分以内の迅速な起動が可能（易装着性）で、電源や酸素供給のない場所でも、内臓バッテリーと脱着型酸素ポンプユニットにより1時間以上の連続使用もできる（長時間使用可）。このため、救急車での搬送中など院外の緊急装着にも対応できる。

将来のパンデミックにおいてウイルス性肺炎による呼吸不全患者が急増すれば大病院の ICU は瞬く間に満床となり、普段であれば助けられる人も助けることができなくなる（サージキャパシティ）。一方、ECMO が小型化すれば、空き地に感染症病床を設置することも可能である。小型化 ECMO を大量に国家備蓄しておけば感染症有事の際、国内だけではなく海外にも協力できる。

第6節 その他

これらの他、以下の技術も検討候補である。

1. タンパク質の3次元構造解析が可能な「クライオ電子顕微鏡」

日本電子が社会実装し、次世代の創薬研究開発の基盤構築に貢献。30年以上の産学官連携による研究開発が成功した「成長投資」の好事例。光学顕微鏡ならばミクロンレベルだが、電子顕微鏡は1ナノメートル（100万分の分1ミリ）で、原子1個まで見える。供給できるのは世界で3社しかなく日本電子はその一角を占める。電子顕微鏡は、創薬に加え、多分野の材料開発に不可欠。半導体分野でも、半導体デバイスがナノレベルに小さくなっていることから、開発や品質管理で使われる。

新型コロナにおいてもクライオ電子顕微鏡が大いに役立った。

2020年1月10日：中国は武漢でアウトブレイク中の致死性肺炎の原因ウイルスの全ゲノム配列をオンラインで公開した。このアラートが世界の科学者のスマホに届いた。世界のコロナウイルスの研究者達が待ちに待った瞬間であった。彼らは2003年にSARS、2012年にMERSがあったのだから、いつかコロナが再び帰ってくると思っていたからだ。一方、日本の科学者でこのアラートを受け取った人は居たのだろうか？居なかったとしたらこの時点から遅れをとったことになる。24時間以内に世界の構造生物学者はこの新しいウイルスの蛋白質の構造解析に一斉に舵を

切った。29,811のRNA塩基対から29の蛋白それぞれを研究室で再構築し、可視化する。その蛋白機能を阻害する薬剤やワクチンを開発するためだ。

米国ではこの日のために8つの研究機関がCenter for Structural Genomics of Infectious Diseases (CSGID)²⁰⁶を形成していた。それぞれの研究機関のチーフは連絡を取り合い蛋白の立体構造を明らかにする作業に取り掛かった。蛋白の鋳型となる遺伝子とその蛋白をどこでどのように発現するかをコントロールする遺伝子を含む環状DNAとしてデザインする。そして大腸菌に入れ込みその蛋白を作らせる。次に蛋白を純化し、X線結晶構造解析するかクライオ電子顕微鏡で蛋白の立体構造を決定する。未知の蛋白であれば数か月、場合によっては数年、その解析に時間を要する。しかし、新型コロナウイルスはSARSと80%遺伝子が同じであり、コロナ研究者にとってはなじみ深いものであった。ある研究チームはMain Protease (Mpro)にフォーカスを当てた。細胞内でウイルスが増幅する際、長いペプチド鎖を形成するが、これを適切なところで切断してウイルスの構成蛋白を生成する。この切断過程を担うのがMproである。よって、この蛋白なしにウイルスは増えることができない。いわばウイルスのアキレス腱である。一方、ヒトはこのMproを持たない。そのため、Mproを阻害しても副作用が出難いことが予想された。

2020年1月13日：テキサス大の研究チームはスパイク蛋白に焦点を当てた。彼らはスクリプス研究所、国立アレルギー感染症(NIAID)のワクチン研究センターと共同で既に風邪コロナの1つであるHKU1, SARS, MERSのスパイク蛋白の立体構造を決定していた。テキサス大の結果を待つ間、NIAIDのグラハム先生はボストンのモデルナ社に電話をかけ、スパイク蛋白の一部を規定するmRNAを使ったワクチンが近く作られる前提で、工場を稼働させることを提案した。

2020年1月26日：上海科技大学の研究チームは春節ではあったが昼夜を問わず働いた。上海光源SSRF(Shanghai Synchrotron Radiation Facility)とNational Center for Protein Science Shanghaiが協力してX線結晶構造解析が行われ、Mproの立体構造に結合する阻害物質エブセレン(ebselen)を1万の既に使用されている薬物、臨床試験中の薬物、薬理的に活性がある化合物の中から同定し²⁰⁷、同時にProtein Data Bank(PDB)にも投稿した。シカゴ大の研究チームもJinらの結果を確認し発表を9月にしている²⁰⁸。ここでのポイントは自ら解析を行った施設が候補薬剤を発見したあとにPDBに公開しているということだ。もう1つのポイントは、エブセレンはNIH臨床コレクション(NCC)²⁰⁹の1つであったことだ。NCCは、ヒトでの安全性試験にはパスしたが、さまざまな理由で製造・販売に至らなかった薬剤のライブラリである。ある疾患の治療のために開発・製品化された薬剤や、開発が途中で中止された薬剤を、別の疾患の治療に再利用する「ドラッグ・リポジショニング(DR;ドラッグ・リパーピングともいう)」という戦略が、

²⁰⁶ <https://csgid.org/>

²⁰⁷ Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020 Jun; 582(7811): 289-293.

²⁰⁸ Menéndez CA, Byléhn F, Perez-Lemus GR, et al. Molecular characterization of ebselen binding activity to SARS-CoV-2 main protease. *Sci Adv*. 2020 Sep 11; 6(37): eabd0345.

²⁰⁹ Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res*. 2015 Feb; 114: 1-10. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.11.010.

パンデミックといった一刻も早く薬剤を開発しなくてはならないときに役に立つ。NIH が独自で臨床コレクションを持っているように日本でも国がコレクションをもつべきだろう。

SARS-COV-1 のときは Mpro の構造解析に 2 カ月を費やしたが SARS-COV-2 では 2 週間に圧縮された。このように過去パンデミックを引き起こす可能性のあるウイルスの研究をして有効な薬剤のスクリーニングを済ませておくことは重要である。しかし、パンデミックのウイルスに対する治療薬やワクチンを民間企業任せにしておいても進展しない。何故ならそのウイルスがパンデミックになるか否かが全く判らないし、パンデミックになったとしてもゲノムが 2 割など大幅に置き換わってその性格を異にしているかもしれないからである。そのためパンデミックに対する薬物やワクチンの開発に対しては国が全面的にバックアップする必要がある。彼らはさらにオックスフォード大学のシンクロトロンを使って蛋白などの構造解析を行う Diamond Light Source²¹⁰と共同研究することになる。彼らもまた 17,000 の化合物を試したのだ。リパーシングの次に新しい薬剤の開発(de novo)が来る。

2020 年 2 月 1 日：ドイツはリューベック大学の Hilgenfeldt 教授は過去にコロナウイルスの Mpro の結晶化に成功していた。その経験を生かして、今回は Mpro 蛋白の結晶化を僅か 10 日で成し遂げた。ベルリンの BESSY II シンクロトロン研究施設でも研究が開始された。抗 MERS 剤として開発された 13a が試された。しかしマッチしない。そこで構造を少し変化させ 13b にしたところ完璧に Mpro に結合した²¹¹。

そのころテキサス大の研究チームはクライオ電子顕微鏡でスパイク蛋白の立体構造を明らかにした。この情報は NIAID ワクチン研究所のグラハム先生のもとに送られ、マウスでこのスパイク蛋白が免疫反応を惹起するか確認された。今度はこのスパイク蛋白の遺伝子配列がモデルナ社に送られた。2 月 7 日、モデルナ社はスパイク蛋白のワクチンを完成させた。ゲノム解析からワクチン完成まで 1 カ月未満である。この連携プレイがワクチンの 1 年以内の迅速開発を可能にした。

その間、テキサス大のチームはヒトの細胞の ACE 2 に結合し、その親和性が SARS の 10 倍以上強いことを見出した。

2. 防護・除染・被害や汚染の拡大防止

- ・ GPS 機能のついた携帯警報器の開発
- ・ 隊員の位置情報把握（現地の災害対策本部がアプリで地図を示しそこに被害状況、要救助者数、危険情報を表示し、活動隊員が携帯電話でそれを見られるようなシステム構築）
- ・ トリアージタグの電子化による迅速、確実な多数傷病者管理
- ・ 大量除染の資機材

²¹⁰ https://en.wikipedia.org/wiki/Diamond_Light_Source

²¹¹ Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. Science. 2020 Apr 24; 368(6489): 409-412.

- ・地下街を CBRN 危機の避難所として使うことに備えた、通気口の NBC フィルター開発
- ・新素材による安価・快適な個人防護具

第4章 最先端のライフサイエンス技術

第1節 CRISPR/Cas9 遺伝子編集による医療技術

1. CRISPR/Cas9 の発見の意味

2020年、フランス出身でドイツのマックス・プランク感染生物学研究所のエマニュエル・シャルパンティエ所長と、アメリカ出身でカリフォルニア大学バークレー校のジェニファー・ダウトナ教授は CRISPR/Cas9 という正確かつ極めて効率的なシステムが細菌にバクテリオファージという細菌のウイルス排除のメカニズムとして備わっていることを発見した。これがヒトのゲノム編集技術に応用されたことでノーベル化学賞受賞につながった。従来から遺伝子組み換えなどのゲノム編集技術は存在したが、CRISPR/Cas9 を用いることで正確に狙った場所の遺伝子を切断除去したり、外部から遺伝子を挿入したりでき、かつ簡単で短時間、低コストで実行可能な点で画期的な発見であった。さらに、従来の遺伝子治療では患者細胞に正常な遺伝子を導入したとしても一過性であるため、酵素補充療法など生涯にわたって治療を継続しなくてはならない。一方、CRISPR/Cas9 では欠損した遺伝子を恒久的に置き換えることができるために、1回の治療で完治し得る点も注目すべきであろう。

一方、意図していない遺伝子の組み換えが起こるリスク²¹²もあり、また中国でゲノム編集技術を使って受精卵の遺伝子を操作した事例が問題視された²¹³こともあったが、倫理的に推進すべき部分と規制すべき部分を明確にするべきであろう：以下に示す通り致死性疾患に対してこの CRISPR/Cas9 を用いた治療法が成果をだしつつあり、全てを規制するべきではない。

2. CRISPR/Cas9

Cas9 蛋白ははじめに DNA を認識しあたかも「分子ハサミ」のようにガイド RNA により導かれるターゲットにした DNA 配列を切断する。これをヒトの DNA に応用し、患者細胞の遺伝子変異部分を除去（ノックアウト）し、正常な遺伝子を挿入（ノックイン）することで、双方を置き換える

²¹² ゲノム編集技術「CRISPR」は“終わった”のか——たったひとつの論文から始まった風評と、検証なき「情報共有」の危うさ <https://wired.jp/2017/07/05/crispr-mutations/>

²¹³ “ゲノム編集で双子誕生”の衝撃

https://www3.nhk.or.jp/news/special/sci_cul/2018/12/story/special_181203/

ことで先天的あるいは後天的に遺伝子変異により発生した致死病的病気を治すことを目指す。

以下 Intellia Therapeutics のホームページ²¹⁴とサイエンス系お役立ちメディア²¹⁵を参考にした。



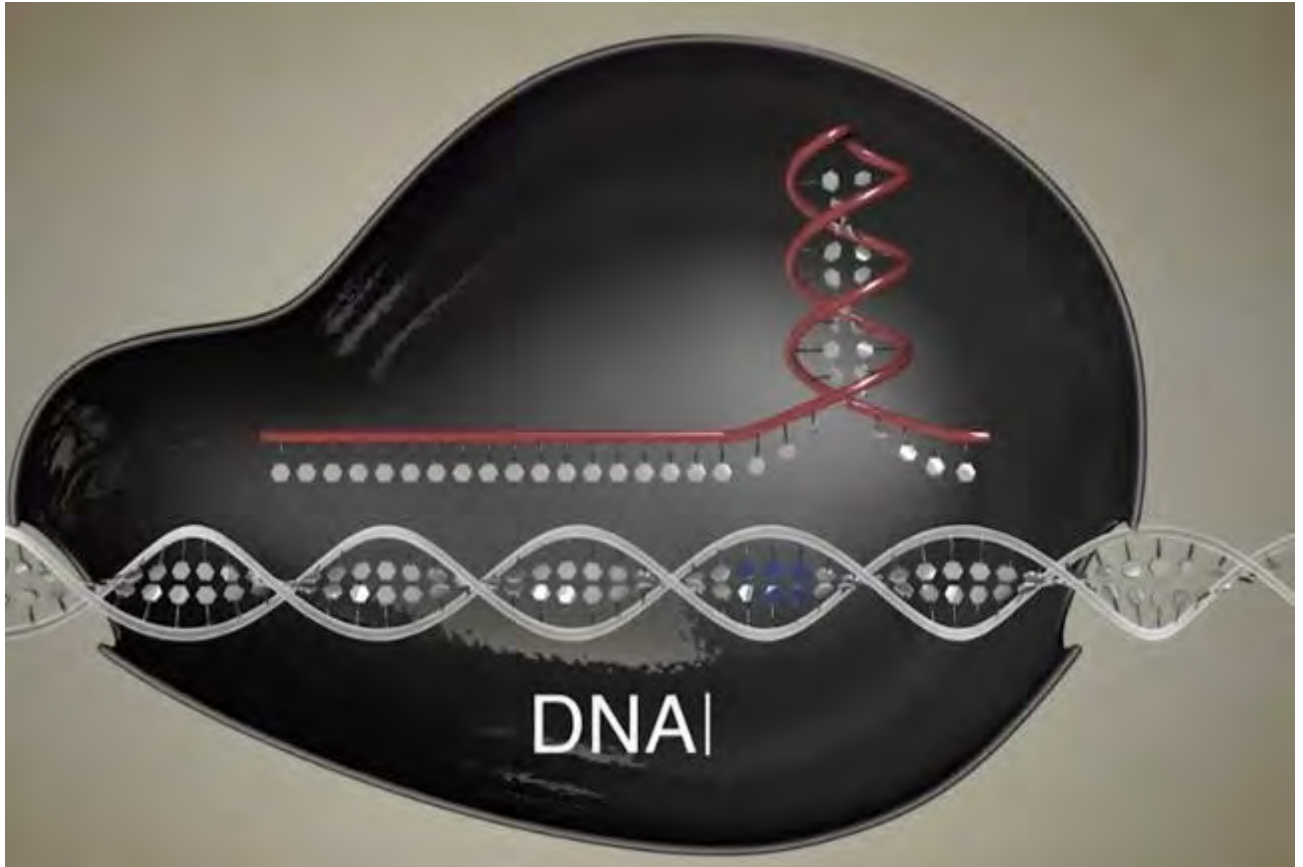
CRISPR/Cas9 はゲノムの中の DNA を正確に切断することができる。切断された DNA は塩基を補充するか除去されるかにより修復される。このことを利用して遺伝病を治そうというものである。

²¹⁴ <https://www.intelli atx.com/crispcas9/how-crispcas9-works/>

²¹⁵ <https://m-hub.jp/biology/4829/332>

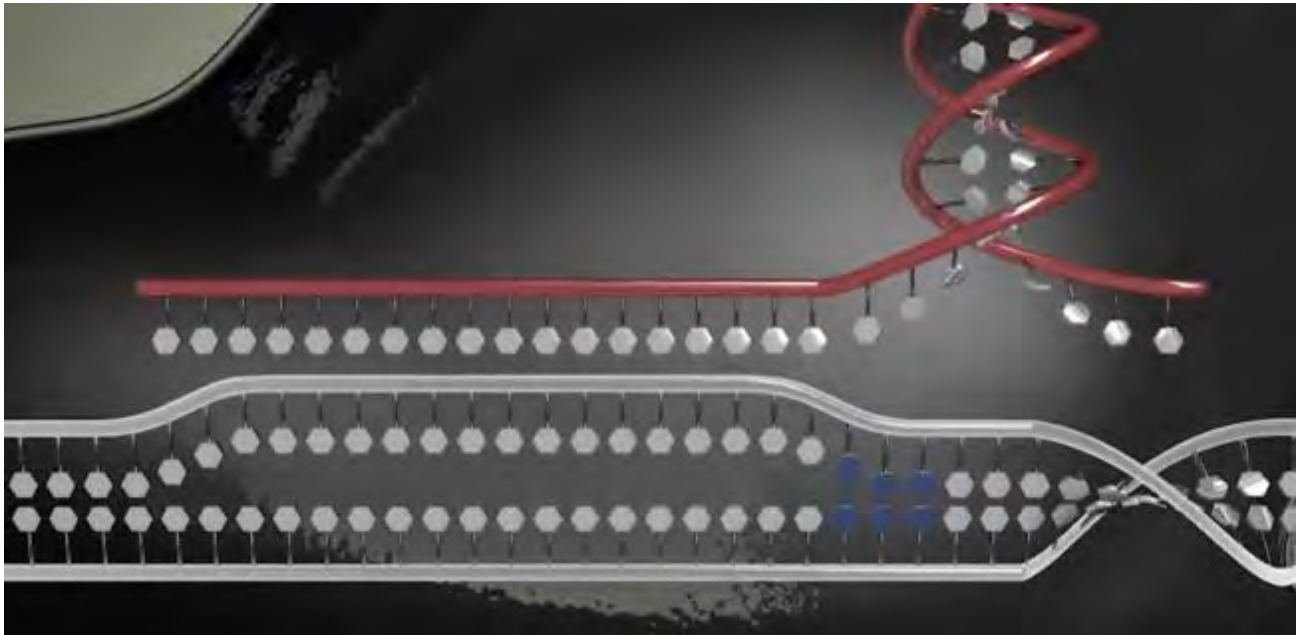


Cas9 は正確に遺伝子編集できる点にある。gRNA は一本鎖 RNA で、CRISPR RNA (crRNA) 部分と trans-activating crRNA (tracrRNA) 部分から構成される。

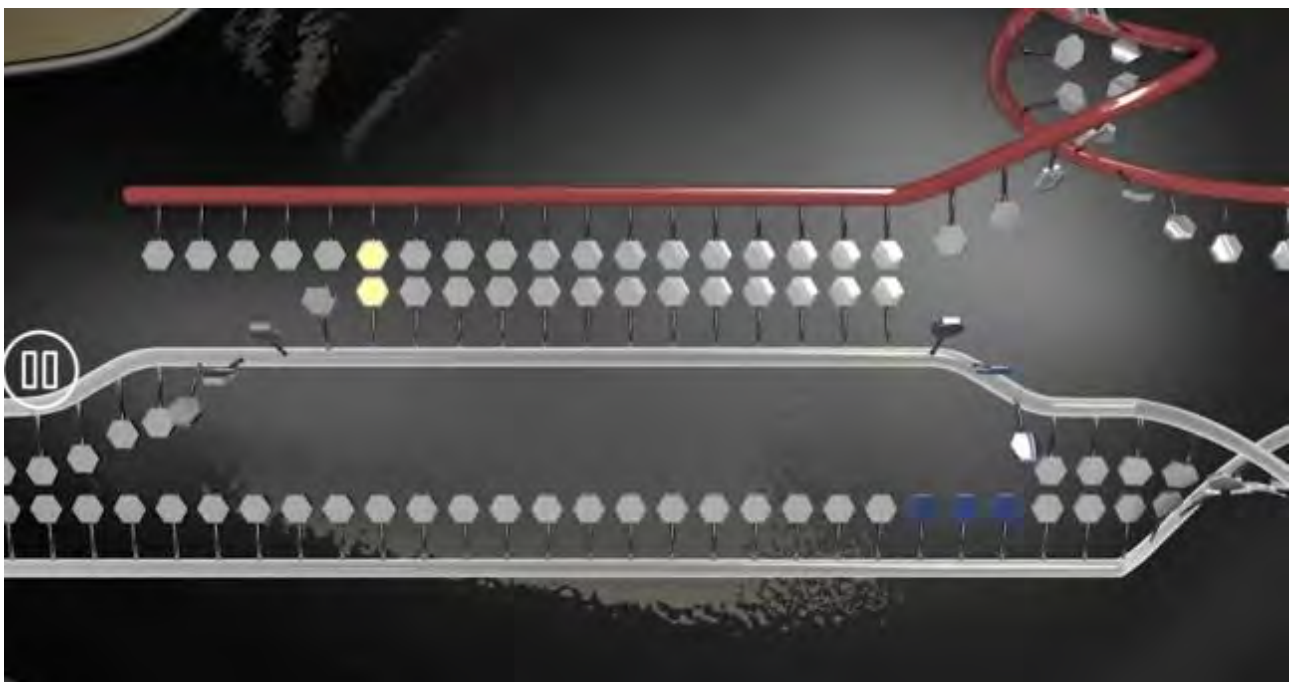


crRNA は、標的 DNA 配列と相補的な配列にすることで、標的 DNA 配列を認識する。17～20塩基から構成され、この部分を変えることで標的 DNA 配列を決定できる。

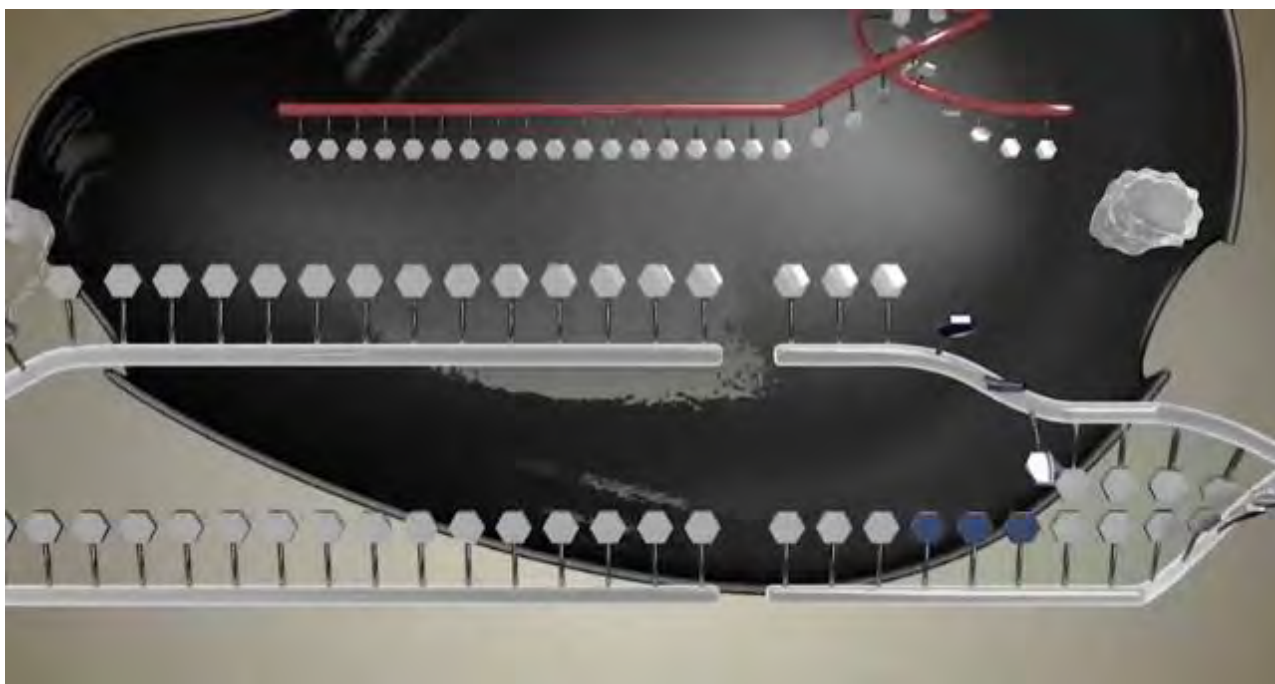
ゲノムの中からガイド RNA と相補的に合致する部位をゲノム中でスキャンし、PAM と呼ばれる部位（青い塩基対）で停止する。



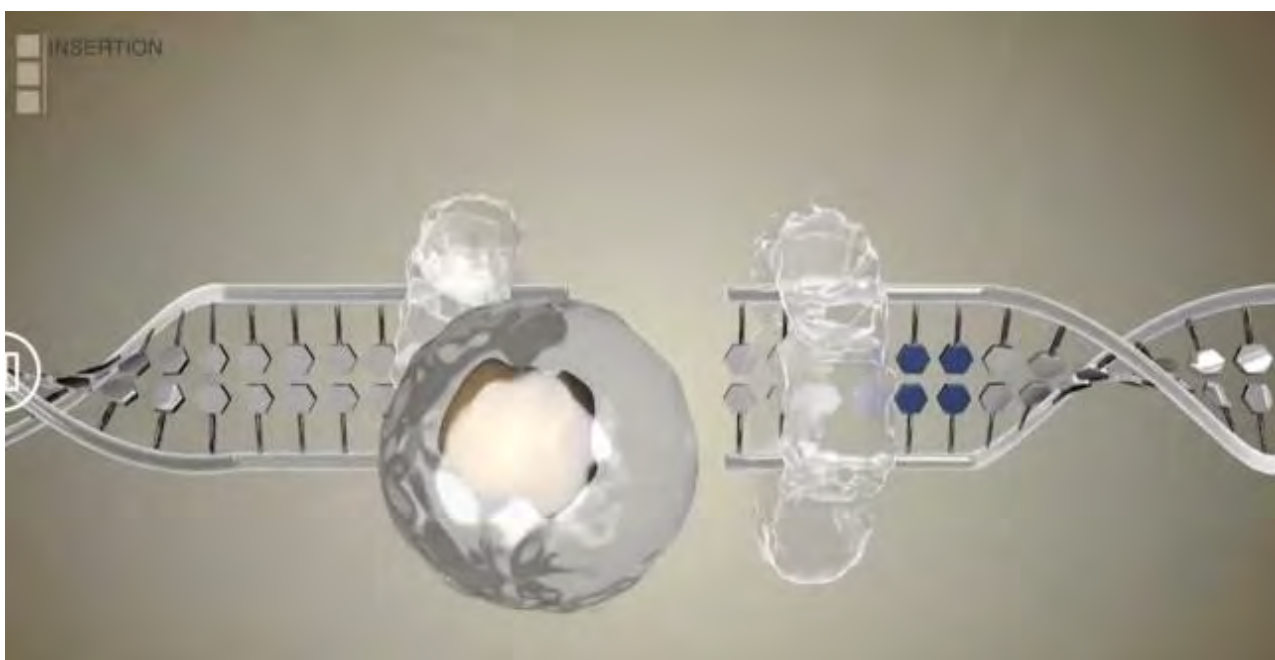
Cas9 が DNA を切断するためには、標的領域の下流に protospacer adjacent motif (PAM) 配列が必要となる (図の青い塩基対)。一般的に使用されている化膿性レンサ球菌由来の Cas9 (SpCas9) の PAM 配列は 5' -NGG- 3' (N は任意の塩基) だが、黄色ブドウ球菌由来の Cas9 (SaCas9) は 5' -NNGRRT- 3' (R は A または G) と、由来する生物種によって PAM 配列は異なる。

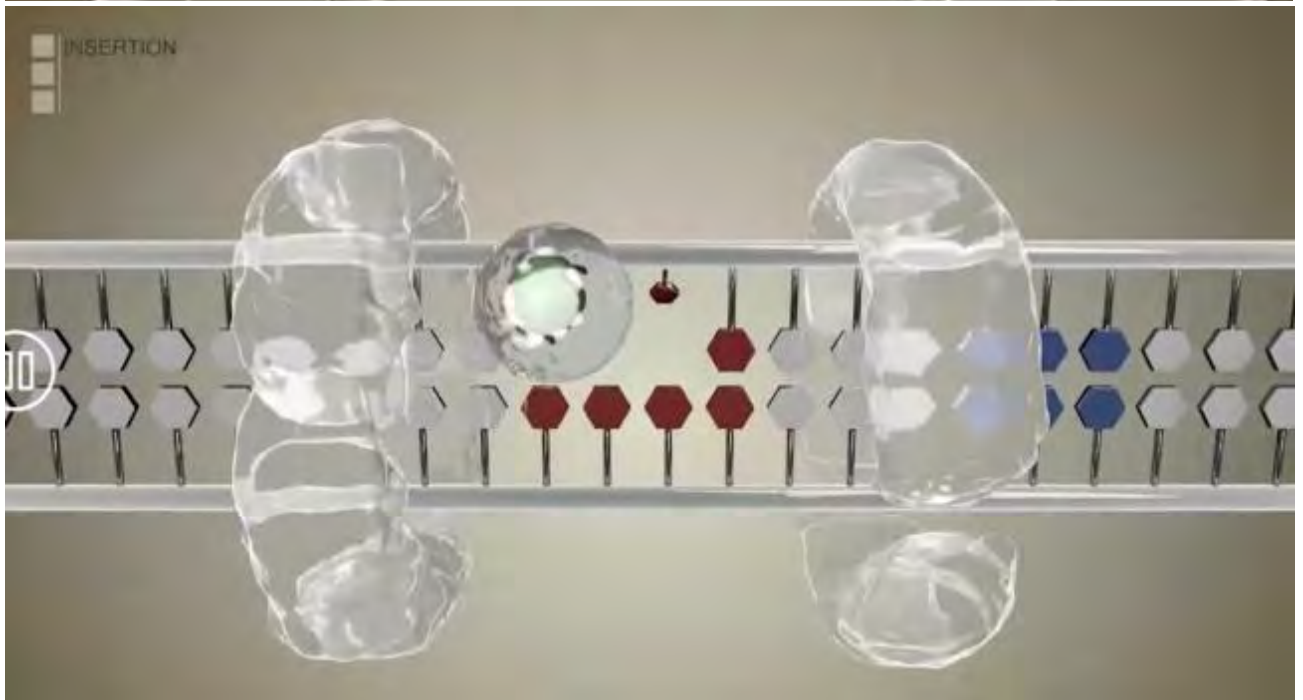
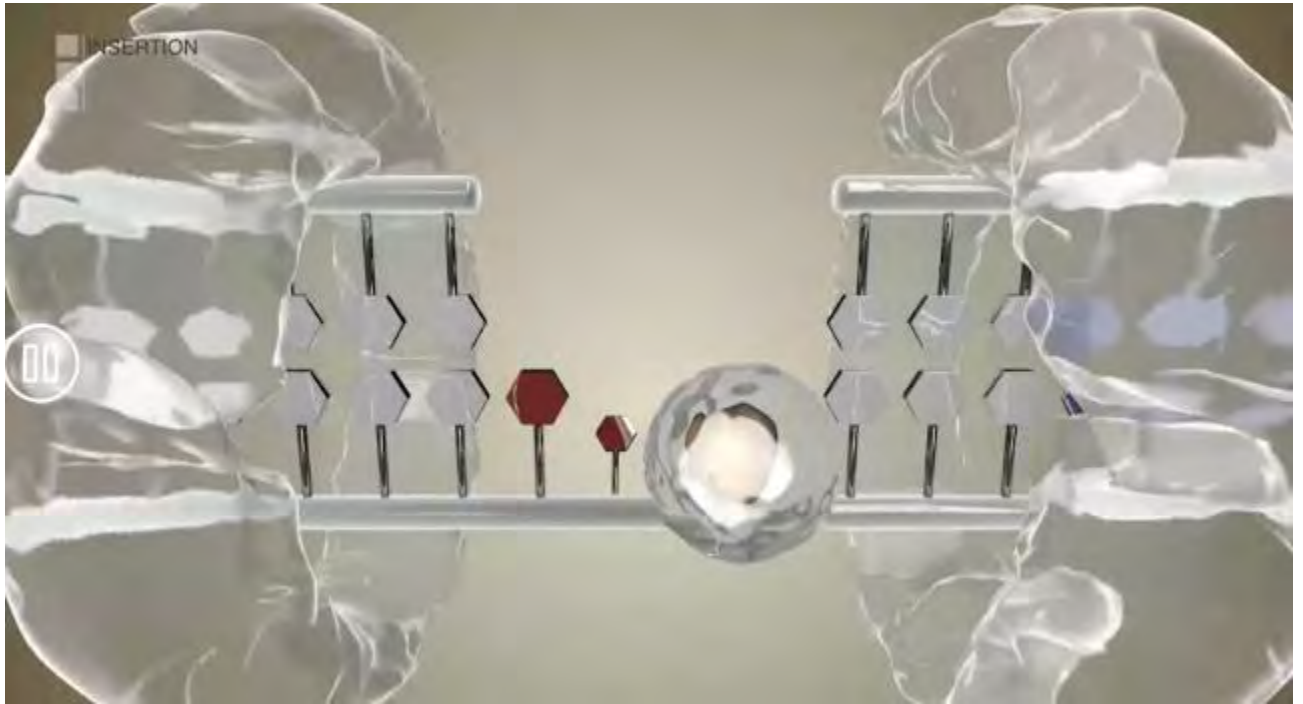


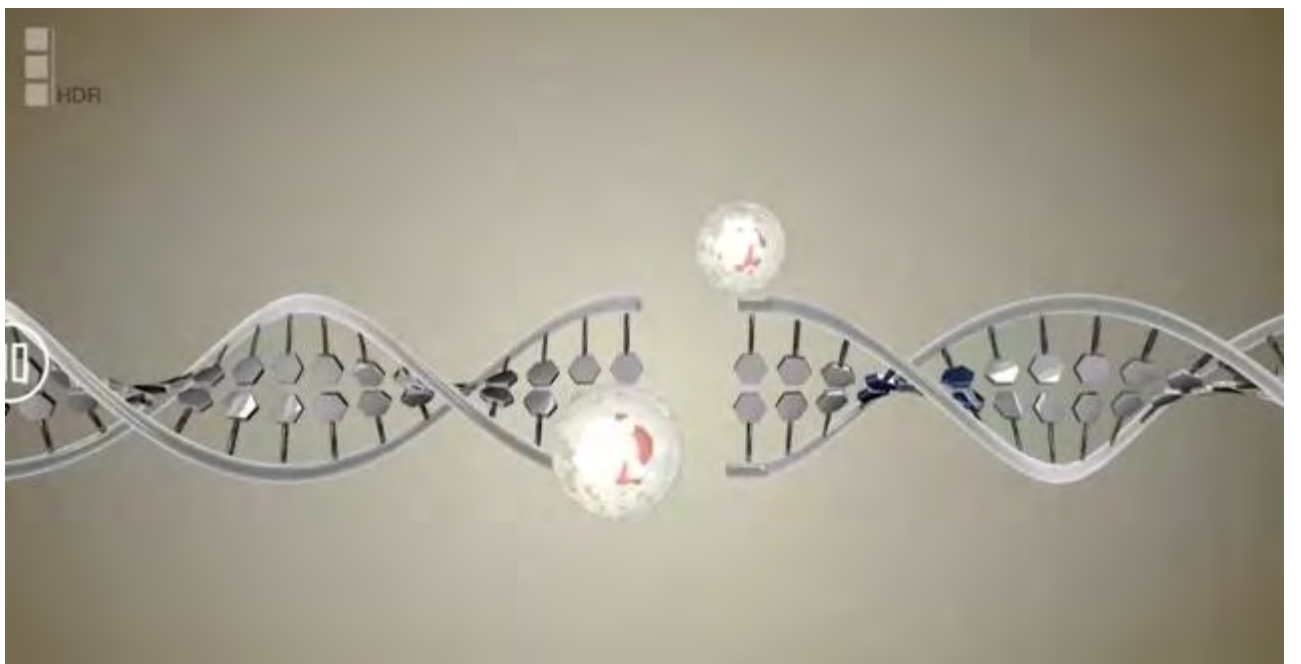
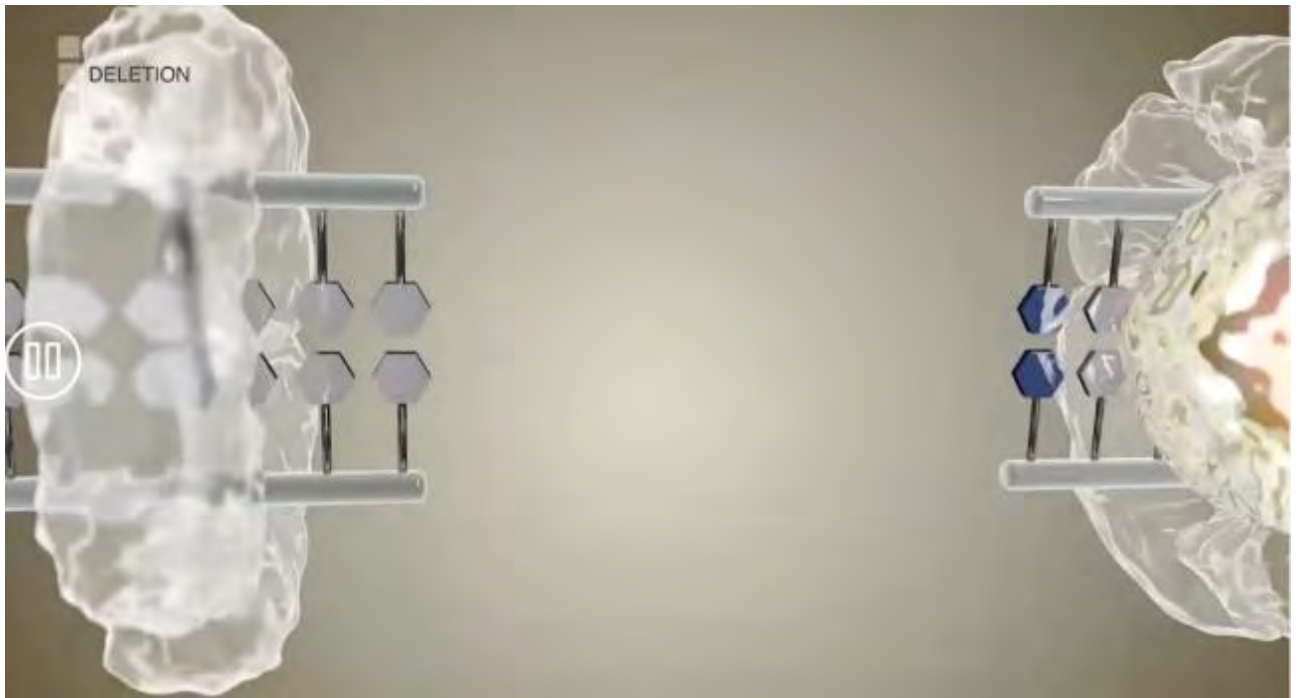
gRNA のもう 1 つの構成要素である tracrRNA は、80 塩基からなる配列である。Cas9 を crRNA と結合させるための足場として機能する。Cas9 はガイド RNA とマッチする DNA 部分のらせん構造を図のように開く。



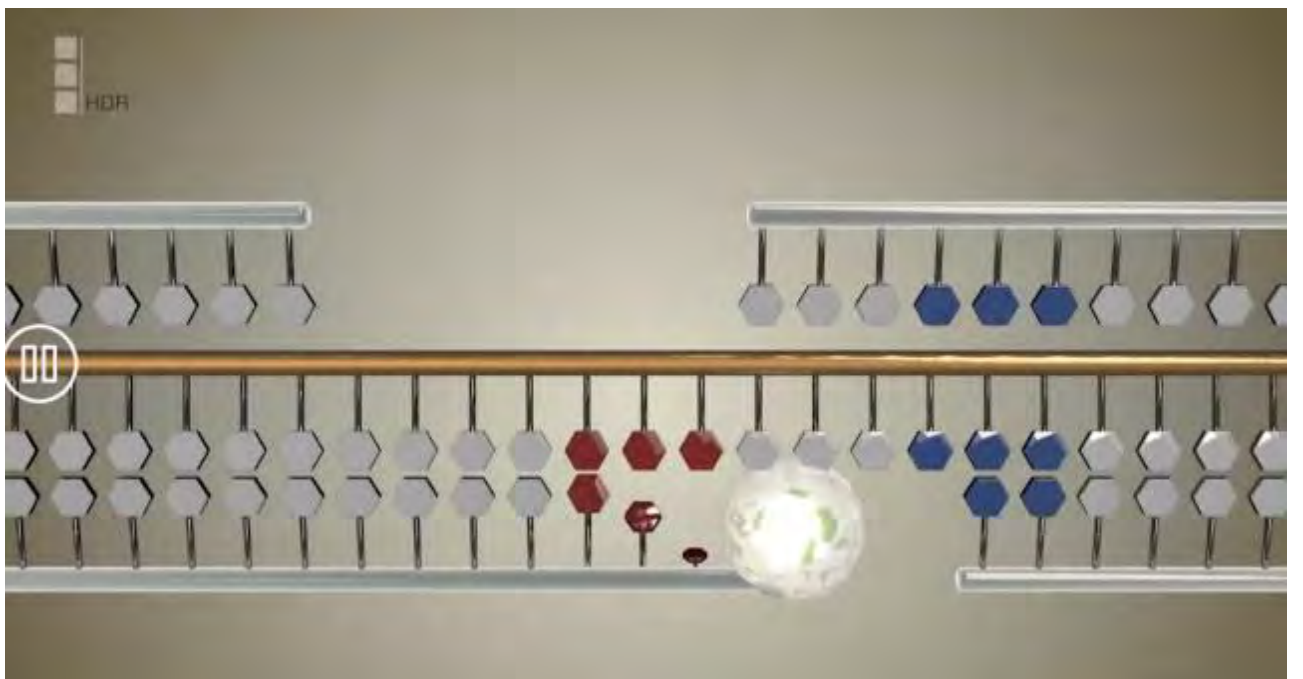
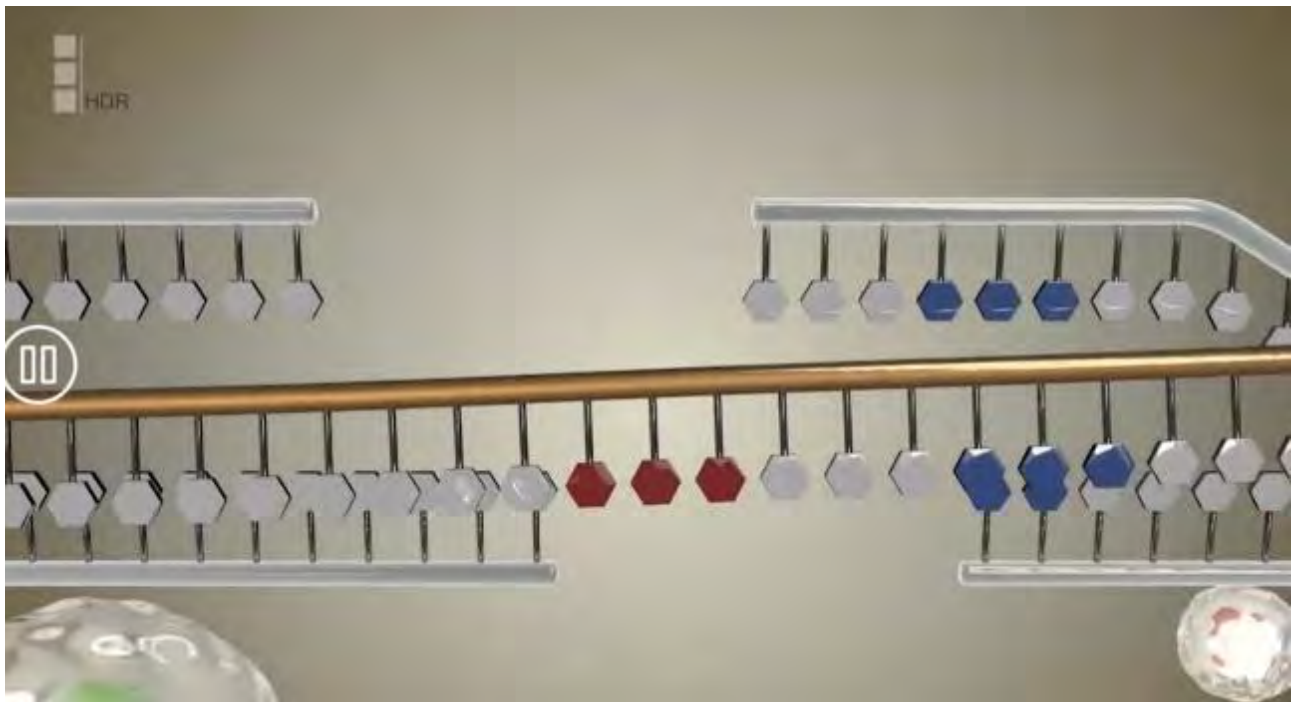
Cas9 には2種類のヌクレアーゼドメインがあり、それぞれ HNH ヌクレアーゼドメインと RuvC ヌクレアーゼドメインと呼ばれる。HNH ヌクレアーゼドメインは crRNA に相補的な DNA 鎖を切断する。一方、RuvC ヌクレアーゼドメインは非相補的な DNA 鎖を切断する。HNH ヌクレアーゼドメインと RuvC ヌクレアーゼドメインが協調することで、PAM 配列の上流3塩基目と4塩基目の間で DNA の二本鎖切断（Double Strand Break、DSB）が生じる。

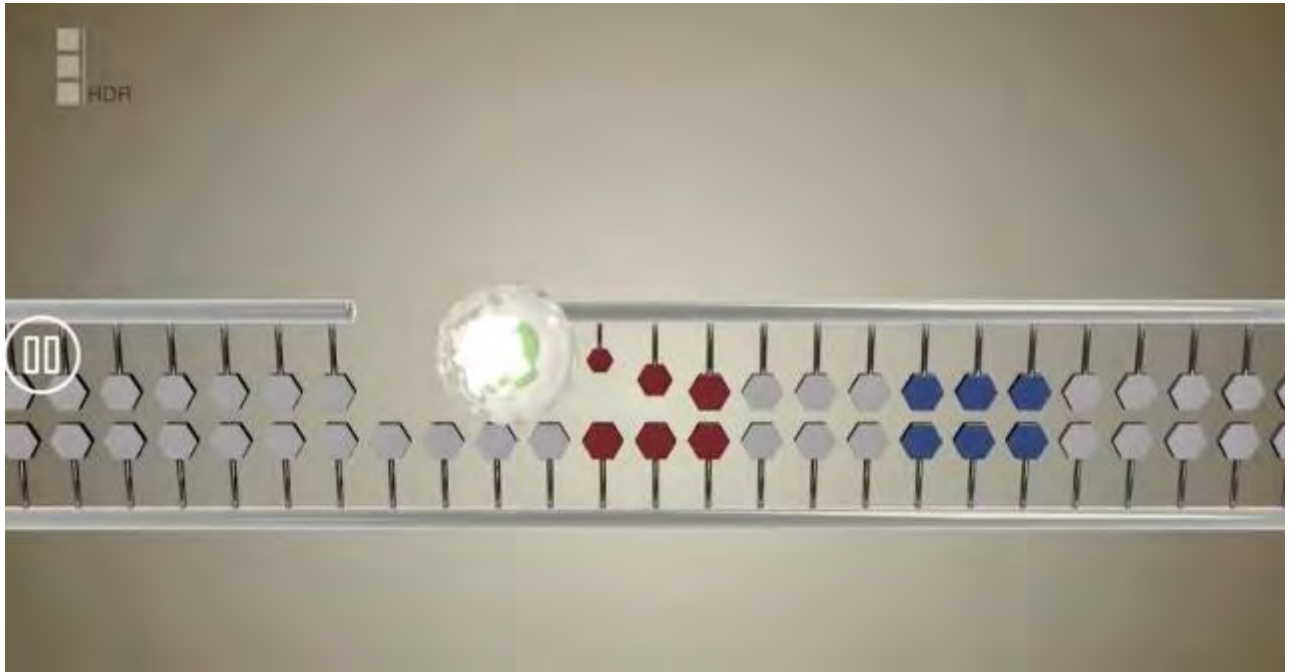






DSBが生じると、細胞自身がもつDNA修復機構がDSBを修復しようとする。そのメカニズムには、非相同末端結合 (Non-Homologous End Joining、NHEJ) と、相同組換え (Homology-directed Repair、HDR または Homologous Recombination、HR) の2種類がある。NHEJは、DSB修復メカニズムとして主要なものである。切断されたDNAの末端が再結合する際、一定の確率で数塩基の挿入または欠失 (insertion/deletion、indel) によるエラーが生じる。3の倍数以外のindelはフレームシフトや早期終始コドンによって機能欠損変異を引き起こすため、これを利用して標的遺伝子をノックアウトできる。





一方、gRNA と Cas9 を細胞に導入する際、挿入したいドナーテンプレートも導入すると、切断配列の中に DNA を挿入できる。HR による DSB 修復が起こるときに、ある頻度でドナーテンプレートを参照して修復が行われるため、その結果、標的遺伝子に新しい配列が組み込まれる（ノックイン）。あるいは、まったく新しい遺伝子を導入することもできる。

CRISPR/Cas9 を患者治療に使う方法として脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）に封入して点滴により静脈投与する場合（in vivo）と、体外に細胞を取り出しゲノム編集を行った上で投与する場合（ex vivo）がある。In vivo の例として後で示すトランスサイレチンアミロイドーシスや血友病 B などの遺伝性疾患があり、ex vivo の例として急性骨髄性白血病などの「がん」がある。

3. Xenotransplantation（異種移植）：河合達郎教授²¹⁶インタビュー

アメリカでは 2020 年約 4 万人が移植を受けたが、10 万人が移植を受けられずにいる。この人たちの多くは移植を待っている間に死亡する。そこで注目を集めているのが動物の臓器を移植する Xenotransplantation（異種移植）である。特にブタは臓器のサイズや解剖学的位置、畜産業で大量に飼育されているといった観点からヒトへの異種移植として適している。ヒトのドナーは交通事故など突然現れることも多いため、感染症や遺伝的欠失など事前に調べるのが難しいこ

²¹⁶ マサチューセッツ総合病院移植外科/ハーバード大学医学部外科教授：HLA ミスマッチドナーから 5 人に移植を実施し、4 人で免疫抑制剤を終了できたことを N Eng J Med 2008; 358: 353-61 に筆頭著者として報告するなど移植外科のパイオニアの 1 人である。

ともあるが、ブタでは出来る。しかし、ヒトの免疫がブタの臓器を異物とみなせば拒絶される。

2010年代、CRISPER-CAS9の発見により複数の遺伝子を同時に除去（ノックアウト）したり、ゲノムの狙った場所に正確に遺伝子挿入（ノックイン）できるようになった。ブタの細胞上に発現されている抗原 galactose- α -1,3-galactose、通称アルファギャルが超急性拒絶反応、すなわちブタの臓器をヒトに移植した際 48 時間以内に発生する激しい免疫反応の引き金であることが判っている²¹⁷。そこでアルファギャル遺伝子である GGTA1 をブタ胎児の細胞ゲノムからノックアウトして、ブタの卵のゲノムとこの編集したゲノムを交換し、ブタの子宮に戻した。遺伝子編集を、雄と雌それぞれに1回実施し、この雄雌からブタが生まれれば、あとは遺伝子編集を加える必要はない。そのあとはただブタの世代を重ねて増やすだけでよいことになる。一旦異種移植に適したブタを開発できれば、それ以降はブタを繁殖させるだけなので、費用が大してかからない。利益率は極めて高いものになるであろう。

アルファギャルとそれ以外のヒトの免疫を惹起する2つの遺伝子、そして成長ホルモン受容体の4つのブタ遺伝子をノックアウトし、逆に補体反応、凝固反応、炎症反応を抑える6つのヒト遺伝子をノックイン、つまり全部で10の遺伝子編集を加えたブタを開発し、心筋症による末期心不全患者に移植した。ブタの心臓移植を受けた患者は2カ月生存したが、突然心不全に至り死亡した²¹⁸。ブタのサイトメガロウイルスを術後20日に血液中に検知したが、この感染が移植した心臓の機能不全を起こしたのか否かは判っていない。

α Gal をノックアウトしたブタから得た腎臓を脳死患者2人に移植したところ少なくとも54時間は拒絶反応なく腎機能も回復したことが報告された²¹⁹。CRISPR/Cas9 を用いてブタ細胞の α Gal, Neu5GC, SDa をノックアウトすることにより人の抗体の接着を激減することができる。よってこの3つの遺伝子を欠いたブタ (TKO pigs) は異種移植の良いドナーとなり得ることが示された。

そこでマサチューセッツ総合病院外科河合教授らは複数のヒト遺伝子を導入し TKO pig の腎臓をサルに移植したところ、特にヒト補体調節蛋白が高発現の場合、サルは長期に生存する傾向にあった²²⁰。河合教授は現在 eGenesis と共同で異種移植のための前臨床試験を実施中である。CRISPR-Cas9 遺伝子編集による xenotransplantation (異種移植) が臨床試験で拒絶なくレシピエントの長期生存を達成したならば、大きな変革をもたらすであろう。異種移植の際、凍結を避けフレッシュな臓器を移植すべきことを考えれば、日本国内でも倫理的な議論をしたうえで異種移植用の臓器開発施設を創設すべきだろう。

²¹⁷ Cooper, D. K., Koren, E. & Oriol, R. Immunol. Rev. 141, 31-58 (1994).

²¹⁸ Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 Jul 7; 387(1):35-44.

²¹⁹ Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022 May 19; 386(20):1889-1898.

²²⁰ Ma D, Hirose T, Lassiter G, Sasaki H, Rosales I, Coe TM, Rickert CG, Matheson R, Colvin RB, Qin W, Kan Y, Layer JV, Paragas VB, Stiede K, Hall KC, Youd ME, Queiroz LM, Westlin WF, Curtis M, Yang L, Markmann JF, Kawai T. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. Am J Transplant. 2022 Jan; 22(1):46-57

異種移植の課題として、以下の3つがある。

課題1. ブタのゲノムに潜むレトロウイルスなどが移植した際ヒトの細胞に感染して余病を引き起こすのではないかと懸念されている。eGenesis は62のこのような遺伝子をゲノム編集でノックアウトしたと報告している²²¹。臨床応用例が少ないので本当にボトルネックになるか否かは不明である。

課題2. 移植後臓器はどのくらいの期間機能し得るか？ ブタの臓器をサルに移植して、免疫抑制剤を併用しつつ様子をみたところ6~7割のサルは1年以上生存している²²²。

課題3. 本技術はヒトの生殖細胞に遺伝子操作を加えるものではないものの、そのリスクとベネフィットを国民に十分に説明した上で倫理的コンセンサスを醸成する必要がある。

アメリカでは、2021年から2022年にかけてCRISPR/CAS9によるブタの臓器をヒトに移植する異種移植が脳死患者ないし末期心不全患者に実施され成功した。サルが3年以上生存するようであれば、ドナーのいない臓器待ち患者に対して臨床試験が実施されるであろう。日本では透析医療に取って代わるかもしれない。移FDAは腎臓や心臓、肝臓の臓器を移植する以外に、火傷に対する皮膚移植、インスリン分泌不全のある糖尿病患者に対して膵島ベータ細胞の移植も検討している²²³。爆破テロ等があれば爆傷後の熱傷で命を落とすケースが多発する。このような場合に皮膚の異種移植を実施すれば、多くの命を助けられるかもしれない。逆に、臨床試験により明らかにヒトの救命確率が上がることがエビデンスとして示されれば、2兆4千億円でコロナワクチンを行ったと同様に、日本国民の命と健康を守るためにこのCRISPR/Cas9を使った異種移植を海外に依存することになる。

4. トランスサイレチンアミロイドーシスに対するCRISPR/Cas9 遺伝子編集治療²²⁴

米国マサチューセッツ州ケンブリッジにあるIntellia TherapeuticsはCRISPR/Cas9をベースにした治療薬を開発するバイオテクノロジー企業である。CRISPR/Cas9の働きを発見し2020年にノーベル化学賞を受賞したJennifer Doudna教授も創設者の1人である。

トランスサイレチンアミロイドーシスはトランスサイレチン(TTR)が誤って折り畳まれ臓器、特に神経や心臓に蓄積する進行性、致死性の疾患である。これに対してTTR特異的単鎖RNAとCas9 mRNAを脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle: LNP)に封入し点滴で1回投与した。

²²¹ Church G. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*. 2015 Nov 27; 350(6264):1101-4. doi: 10.1126/science.aad1191. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26456528.

²²² Kawai T. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. *Am J Transplant*. 2022 Jan; 22(1):46-57 + 河合教授インタビュー
Reardon S. Will pigs solve the organ crisis? The future of animal-to-human transplants. *Nature*. 2022 Nov; 611(7937):654-656.

²²³ Xenotransplantation <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/xenotransplantation#:~:text=Xenotransplantation%20is%20any%20procedure%20that,nonhuman%20animal%20cells%20%20issues%20or>

²²⁴ Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5; 385(6):493-502.

3 人には 0.1mg/kg、他の 3 人には 0.3mg/kg を投与し、副作用は軽微であったが、末梢血中の TTR レベルは前者で 52%、後者で 87%減少した。

5. 鎌状赤血球症に対する CRISPR-Cas9 遺伝子編集治療

鎌状赤血球症は世界で毎年 40 万人が発生する比較的多い遺伝性疾患である。血流閉塞による発作性痛みと多臓器障害を特徴とし、短命で終わる。 β サラセミアも鎌状赤血球症と同様に赤血球の主要蛋白である β グロビンの異常である。他者の造血幹細胞に赤血球特異的エンハンサーである BCL11A を CRISPR-Cas9 遺伝子編集を用いて導入して輸注する方法²²⁵と、自家造血幹細胞を採取して、逆にこれを short hairpin micro RNA(shmRNA)を用いてノックダウンする方法²²⁶があり、双方極めて有効であった。また対象症例数が少ないのでどちらの治療法が優れているかは判明していない²²⁷。

6. 個別化癌抗原ノックイン治療

PACT pharma と UCSF などの研究チームは CRISPR/Cas9 の技術で固形癌患者 16 人の末梢血より分離した T 細胞の受容体をノックアウトし、患者特異的な癌抗原を認識する T 細胞受容体をノックインした上で、この細胞を患者の体内に戻す第 1 相試験を実施した²²⁸。1 人がグレード 1 のサイトカインストーム、1 人がグレード 3 の脳炎を発症した。腫瘍組織中にゲノム編集されたリンパ球が浸潤していることを確認した。5 人では癌は安定していたが、他の 11 人では癌が進行した。

第 2 節 細胞治療

1. CAR-T 細胞治療

キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor, CAR) -T 細胞療法は血液癌に対して顕著な臨床効果を認め注目されている。例えば、再発性の急性 B 細胞リンパ芽球性白血病患者に対して 6

²²⁵ Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):252-260.

²²⁶ Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, et al. Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):205-215.

²²⁷ Walters MC. Induction of Fetal Hemoglobin by Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21; 384(3):284-285.

²²⁸ Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature.* 2022 Nov 10. doi: 10.1038/s41586-022-05531-1.

8%から93%^{229 230}、慢性リンパ性白血病に対して57%から71%²³¹、非ホジキンリンパ腫に対して64%から86%^{232 233 234}、多発性骨髄腫に対して64%から86%²³⁵の治療反応性を示した。また一部の患者は長期にわたり生存しており²³⁶、FDAの承認を得た。しかし患者の血液を使って個別に精製するため米国で5000万、日本でも3,349万円と極めて高額な医療となっている。加えてサイトカインストームによる全身状態の悪化という致命的合併症を併発し得る。

2. CAR-NK細胞治療: 武田薬品工業と MD Anderson 癌センターとの共同研究²³⁷

ナチュラルキラー（NK）細胞は自然免疫を担う重要な構成要素であり癌の免疫監視機構に重要であることが判っており、尚かつ臍帯血から採取すればHLAが合致していなくとも安全に投与できることが示されている²³⁸。さらにNK細胞を用いれば1人の臍帯血20mlから20人分を作ることができ、かつ凍結可能なため、遠方の患者に用いることも可能である。さらにサイトカインストームを引き起こさないため外来での治療が可能である。

臍帯血を解凍し、CD3、CD19、CD14陽性細胞を除去し増やす。ここにレトロウイルスベクターを用いてCD19に対する単鎖可変領域フラグメント、CD28ドメイン、IL15、caspase-9は自殺遺伝子として導入する。11人の患者にCAR-NK療法が実施され8人（73%）が反応し、7人が完全緩解に至った。CAR-T療法にみられるサイトカインストームのような合併症は見られなかった²³⁹。

²²⁹ Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-448.

²³⁰ Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 449-459.

²³¹ Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725-733.

²³² Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544.

²³³ Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377: 2545-2554.

²³⁴ Schuster SJ. Tisagenlecleucel in diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1586-1586.

²³⁵ Mailankody S, Devlin SM, Landa J, et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Sep 29; 387(13): 1196-1206.

²³⁶ Chong EA, Ruelia M, Schuster SJ; Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18; 384(7): 673-674.

²³⁷ Takeda and MD Anderson Announce Collaboration to Accelerate the Development of Clinical-Stage, Off-The-Shelf CAR NK-Cell Therapy Platform <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-and-md-anderson-announce-collaboration-to-accelerate-the-development-of-clinical-stage-off-the-shelf-car-nk-cell-therapy-platform/>

²³⁸ Shah N, Li L, McCarty J, et al. Phase I study of cord blood-derived natural killer cells combined with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017; 177: 457-466.

²³⁹ Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6; 382(6): 545-553.

3. ガンマデルタ T 細胞による癌免疫療法

ガンマデルタ T 細胞 ($\gamma\delta$ T cell) は HLA に関係なく癌細胞を攻撃するので癌の免疫療法として注目されている²⁴⁰。ガンマデルタ T 細胞の中にも末梢血中に多く存在する V δ T2 cell と組織に存在する V δ T1 cell がある (下図 A)。このガンマデルタ T 細胞を健康人から採取し増幅させて癌患者に投与する場合 (左上)、自己あるいは健康人から採取したガンマデルタ T 細胞にキメラ抗原受容体を発現させた上で患者に戻す場合 (右上)、抗体を関与させる場合 (中) など、諸々工夫されている。臨床試験は第 1 相ないし第 1・2 相試験が実施されている状況で、第 3 相試験が終了するまではまだ時間がかかるかもしれない。

4. 腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) による養子細胞療法²⁴¹

PD 1 抗体医薬治療に抵抗性を示した悪性黒色腫患者 168 人に対して TIL 療法群と PD 1 抗体医薬治療を継続する群にランダムに振り分けたところ、前者では無進行生存が 7.2 カ月であったのに対して、後者では 3.1 カ月であった。全生存期間はそれぞれ 25.8 カ月対 18.9 カ月であった。この第 3 相臨床試験で TIL の方が明らかに患者の癌進行を抑え、生命予後を改善することが示された。

第 3 節 ワクチン

1. 武田薬品工業のデング熱ワクチン (TAK-003) は FDA の審査中²⁴²

デング熱は蚊で媒介されるウイルス感染症の 1 つで、熱帯地域を中心に 1970 年代より増え続けている。今後もグローバル化と温暖化がこれを加速すると考えられている²⁴³。無症状から致命的なものまで様々で年間 3 億 9 千万人が罹患し、9 千 6 百万人が症状を呈する。4 つあるうちの 1 つの血清型に感染した状態で別の血清型に罹患すると重症化し易くなると考えられている。

サノフィの開発した弱毒化生ワクチンはデング熱による入院を 80.3%²⁴⁴ 予防したが、武田

²⁴⁰ Saura-Esteller J, de Jong M, King LA, Ensing E, Winograd B, de Gruijl TD, Parren PWHI, van der Vliet HJ. Gamma Delta T-Cell Based Cancer Immunotherapy: Past-Present-Future. *Front Immunol.* 2022 Jun 16; 13: 915837.

²⁴¹ Rohaan MW, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2113-2125

²⁴² Takeda's Biologics License Application (BLA) for Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) Granted Priority Review by U.S. Food and Drug Administration
<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-biologics-license-application-bla-for-dengue-vaccine-candidate-tak-003-granted-priority-review-by-us-food-and-drug-administration/>

²⁴³ Thomson MC, Stanberry LR. Climate Change and Vectorborne Diseases. *N Engl J Med.* 2022 Nov 24; 387(21): 1969-1978.

²⁴⁴ Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garc

ía JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H, Costa MS, Morales-Ramírez JO, Carrasquilla G, Rey

薬品工業の開発した弱毒化生ワクチンのそれは95.4%²⁴⁵あるいは90.4%、そしてデング出血熱に対する予防効果は85.9%²⁴⁶であった。両社のワクチンの優劣は head-to-head のランダム化臨床試験で比較しなければ判らない。しかし、各国は少しでも良い数値の医薬品を採用するであろう。これは

2. 個別化癌ワクチン

またモデルナは感染症以外にも、個別化がんワクチン（PCV）など mRNA モダリティを活用した治療法についての研究開発を進展させている²⁴⁷。PCV は独メルクとの共同研究で、臨床試験は第2相まで進んでいる。またビオンテックもコロナ前から個別化がんワクチンの開発には力を入れている²⁴⁸。

癌患者の腫瘍から生検で採取した組織と末梢血液 DNA シークエンスを比較し、腫瘍組織にだけみられる遺伝子変異部位を特定し、免疫細胞が反応しそうな腫瘍特異的蛋白抗原を予測する。腫瘍特異的蛋白抗原を規定する DNA シークエンスをプラスミドに導入し、これを mRNA に変換してから脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）に導入する。モデルナ工場の個別化がんワクチンを製造する部屋では、赤、青、黄、緑と製造工程毎に色分けされており、床や机にその色のテープが貼られているだけでなく、ピペット、作業員のヘアネットなども色分けされており、患者さん1人1人に対して異なる注射などで途中で混ざらないように工夫されていた。癌に対する個別化ワクチンだけではなく、KRAS など癌組織で比較的頻度の高い変異部位にフォーカスしたワクチンも作られている。

第4節 遺伝子治療

1. 1回3.5ミリオンUSD という高額医療の衝撃

LC, Dietze R, Luz K, Rivas E, Miranda Montoya MC, Cortés Supelano M, Zambrano B, Langevin E, Boaz M, Tornieporth N, Saville M, Noriega F; CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8; 372(2):113-23.

²⁴⁵ Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, Sirivichayakul C, Watanaveeradej V, Rivera L, Espinoza F, Fernando L, Dietze R, Luz K, Venâncio da Cunha R, Jimeno J, López-Medina E, Borkowski A, Brose M, Rauscher M, LeFevre I, Bizjajeva S, Bravo L, Wallace D; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21; 381(21):2009-2019.

²⁴⁶ Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, Johana Rodriguez-Arenales E, Yu D, Wickramasinghe VP, Duarte Moreira E Jr, Fernando AD, Gunasekera D, Kosalaraksa P, Espinoza F, López-Medina E, Bravo L, Tuboi S, Hutagalung Y, Garbes P, Escudero I, Rauscher M, Bizjajeva S, LeFevre I, Borkowski A, Saez-Llorens X, Wallace D; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 2; 395(10234):1423-1433.

²⁴⁷ Dolgin E. Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. *Nature.* 2019 Oct; 574(7778):S10-S12.

²⁴⁸ Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature.* 2020 Sep; 585(7823):107-112.

かつて遺伝子治療により白血病のリスクが高まるなどの理由で頓挫したときもあった。それから20年、改良に改良を重ねられ今では安全に実施できるようになった。2022年11月20日に血友病Bの遺伝子治療がFDAに承認された。その費用は1回3.5ミリオンUSDである²⁴⁹。1回投与で済むため、血友病患者の1~2週に1回および出血時の製剤自己注射のわずらわしさから解放される。また血液製剤を生涯にわたって自己注射し続けなくてはならないことを考えると、コストも安く済む。しかしながら、1回の治療薬としては最も高額だ。今後1回で済む遺伝子治療は血友病患者の血液製剤補充療法や先天性代謝異常症患者の酵素補充療法などにとって代わるであろう。

2. アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus : AAV)

血友病Aに対してアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた遺伝子治療の第1/2相臨床試験が実施され、18人中16人で第8因子の予防投与が不要となったと2021年に報告された²⁵⁰。さらに第3相臨床試験の結果が2023年2月に報告された²⁵¹。134人の重症血友病Aの患者さんに正常第VIII因子の遺伝子治療薬が1回投与された。その後2年間フォローしたところ、第VIII因子の補充がほとんど不要になったにもかかわらず年間の出血エピソードは通常より84.5%減少した。また目立った副作用は認められなかった。

また54人の血友病B患者に対しても同様に予防投与がほとんど不要になったにも関わらず出血エピソードが減少した²⁵²。重症複合免疫不全症 (SCID) に対するレトロウイルスを用いた遺伝子治療も、かつて治療を受けた20人中5人がT細胞型白血病になるといった問題が発生したが²⁵³、ボストン小児病院の研究チームはベクターを修飾することで9人中8人の免疫機能は改善し、1年から3年間、白血病を発症することなく生存している²⁵⁴。

武田薬品工業は遺伝子治療は今後キーになることを想定し、血友病などの遺伝性疾患を中心に

²⁴⁹ Naddaf M. Researchers welcome \$3.5-million haemophilia gene therapy – but questions remain. Nature 2022. Dec 6. https://www.nature.com/articles/d41586-022-04327-7?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=33796e1f17-briefing-dy-20221207&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-33796e1f17-46792726

²⁵⁰ George LA, Monahan PE, Eyster ME, et al. Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A. N Engl J Med. 2021 Nov 18; 385(21):1961-1973.

²⁵¹ GENEr8-1 Trial Group. Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Feb 23; 388(8):694-705.

²⁵² Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, Lattimore S, Peerlinck K, Van der Valk P, Coppens M, Kampmann P, Meijer K, O'Connell N, Pasi KJ, Hart DP, Kazmi R, Astermark J, Hermans CRJR, Klamroth R, Lemons R, Visweshwar N, von Drygalski A, Young G, Cray SE, Escobar M, Gomez E, Kruse-Jarres R, Quon DV, Symington E, Wang M, Wheeler AP, Gut R, Liu YP, Dolmetsch RE, Cooper DL, Li Y, Goldstein B, Monahan PE. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med. 2023 Feb 23; 388(8):706-718.

²⁵³ Hacein-Bey-Abina S, Garrique A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest. 2008 Sep; 118(9):3132-42.

²⁵⁴ Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, et al. A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2014 Oct 9; 371(15):1407-17.

開発を進めている²⁵⁵。

3. 自己造血幹細胞を利用した遺伝子治療²⁵⁶

DNA 修復酵素である Artemis は T 細胞と B 細胞の受容体再構成に欠かせない。Artemis を規定する遺伝子の DCLRE1C に変異があると重症複合型免疫不全となる (ART-SCID)。SCID に対する治療として同種骨髄移植が一般的であるが、ART-SCID に対する反応が悪いことで知られている。研究チームは ART-SCID 患者 10 人に対して正常な DCLRE1C 遺伝子をレンチウイルスに入れ、体外に取り出した自家造血幹細胞に感染させ、低用量ブスルファンで免疫を抑制した上で再び患者の体内に戻す第 1・2 相臨床試験を実施した。そして中央値 31.2 カ月経過を追った。全ての患者で 6～16 週間は T 細胞の遺伝子再構成を認めた。少なくとも 24 カ月経過を追っている患者 6 人中 5 人でこの再構成は認められており持続性もある。B 細胞の抗体産生能もある。

第 5 節 mRNA ワクチン

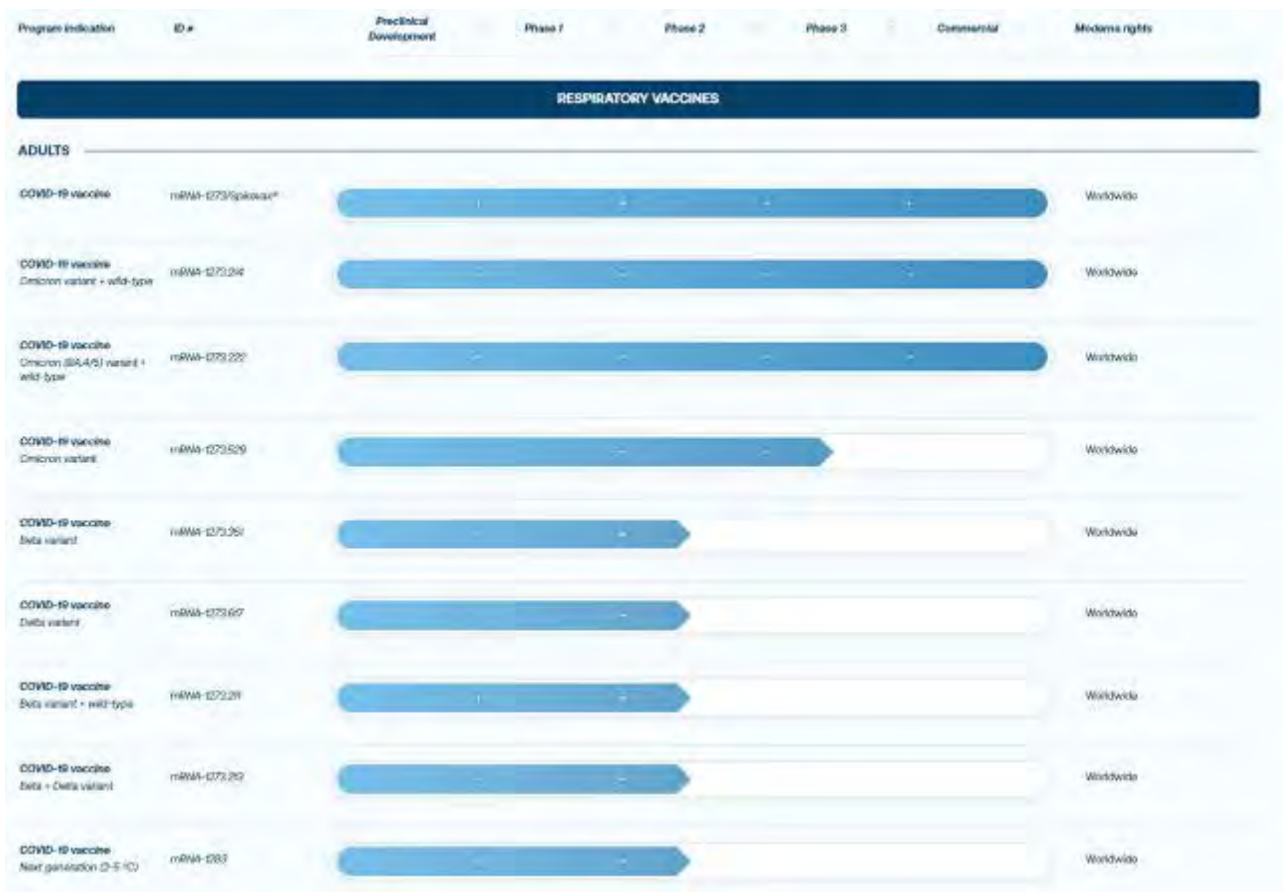
1. モデルナ

2022 年 11 月 29 日時点でのモデルナ社のホームページをチェックしたところ、以下の前臨床試験、臨床試験が現在進行中であった。

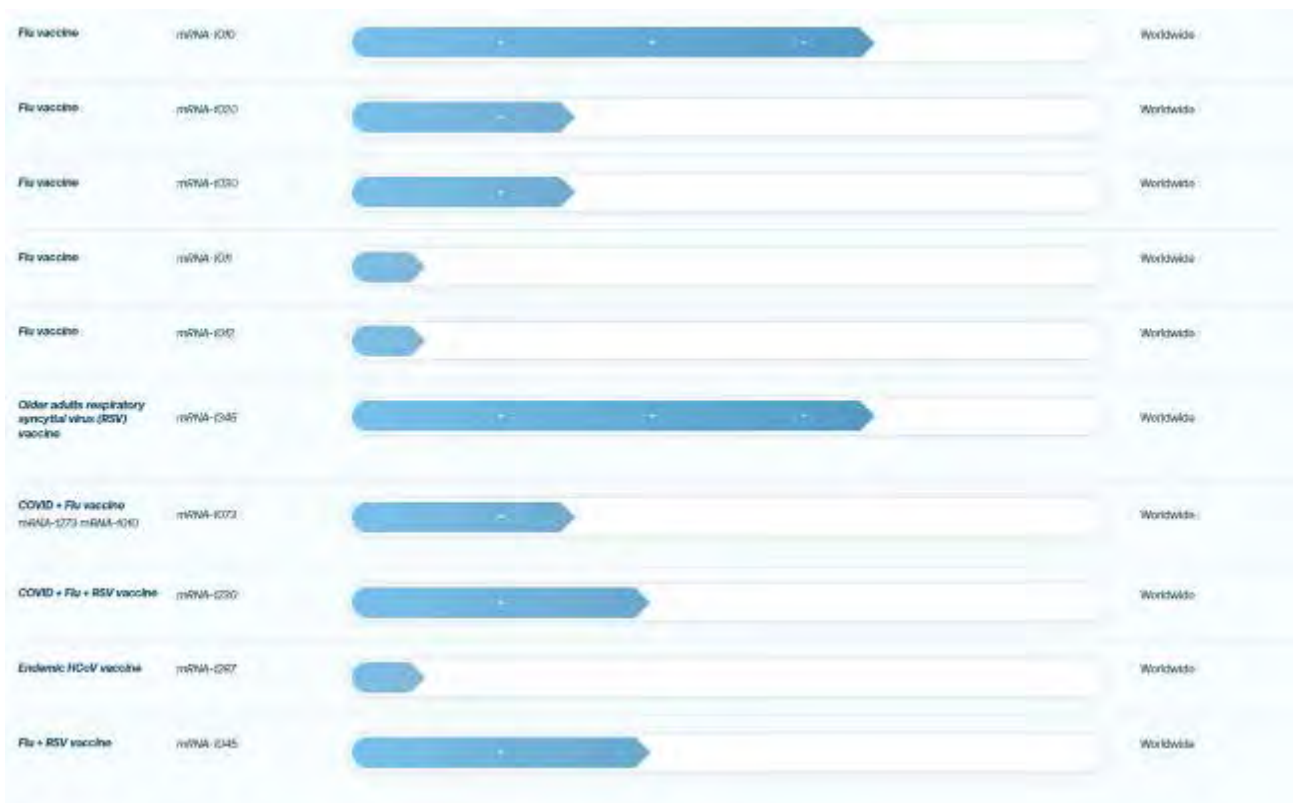
新型コロナウイルスは従来株およびオミクロン株を含む 2 価ワクチンが既に日本でも使用されている。

²⁵⁵ Takeda Demonstrates Its Long-Standing Commitment to Advancing Treatments for Rare Bleeding Disorders with Studies Highlighting Real-World Evidence and Investigational Gene Therapy at ASH 2019 <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-demonstrates-its-long-standing-commitment/>

²⁵⁶ Cowan MJ, Yu J, Facchino J, Fraser-Browne C, Sanford U, Kawahara M, Dara J, Long-Boyle J, Oh J, Chan W, Chag S, Broderick L, Chellapandian D, Decaluwe H, Golski C, Hu D, Kuo CY, Miller HK, Petrovic A, Currier R, Hilton JF, Punwani D, Dvorak CC, Malech HL, McIvor RS, Puck JM. Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *N Engl J Med.* 2022 Dec 22;387(25):2344-2355. doi: 10.1056/NEJMoa2206575.



複数のインフルエンザワクチンが治験に入っており、2023～4年のシーズンには mRNA-1010 が間に合うかもしれない。さらには RS ウイルス、新型コロナ+インフルエンザの 2 種混合ワクチン、新型コロナ+インフルエンザ+RS ウイルスの 3 種混合ワクチン、風邪コロナワクチンの治験も進んでいる。

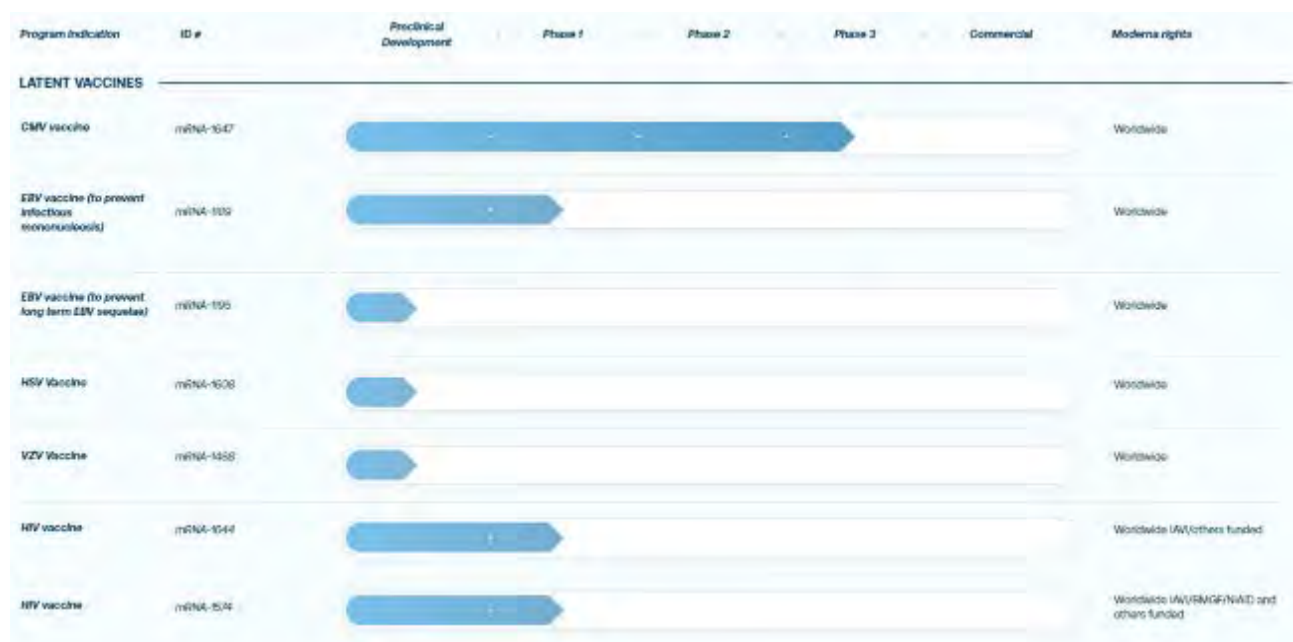


新型コロナに対する思春期用、小児科用は既に市場で使われている。またRSウイルスは乳幼児で細気管支炎あるいは喘息性気管支炎を引き起こし、重症化すると死亡もあり得る感染症である。ヒトメタニューモウイルスも二次性細菌性肺炎を合併し得るため注意しなくてはならない感染症だ。現在、両者に対して有効なワクチンはないが、開発されれば乳幼児の急性気管支肺炎による入院および死亡を減らすことができるであろう。

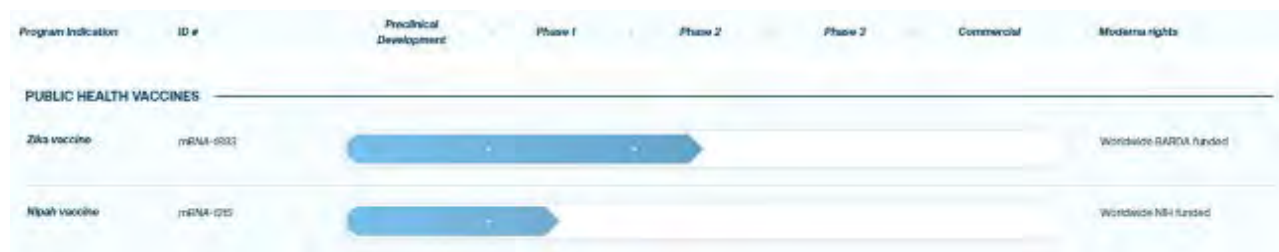


体内に潜伏感染し得るサイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バール・ウイルス (EBV)、

帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して臨床試験が進んでいる。

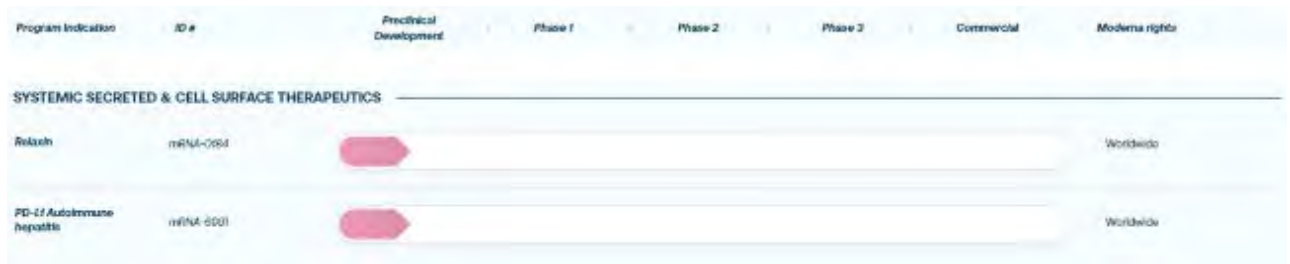


さらにジカ熱やニパのようにパンデミック化した場合、社会経済的に大きな混乱を引き起こし得る公衆衛生上問題のあるウイルスに対してもワクチンが開発されつつある。

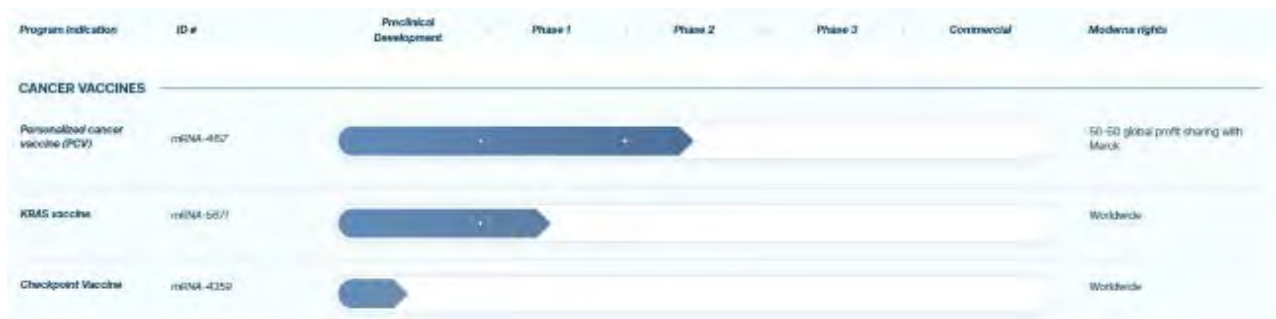


リラクシンを投与することで心不全による死亡を予防することが第3相臨床試験で示された²⁵⁷。また PD-1 と PD-L1 相互作用とそのブロック抗体については癌でよく研究されており、実際の臨床現場で大きな成果をあげている。しかし、逆に PD-L1 mRNA によりこれを発現することで自己免疫疾患の治療に応用しようとする試みは斬新である。

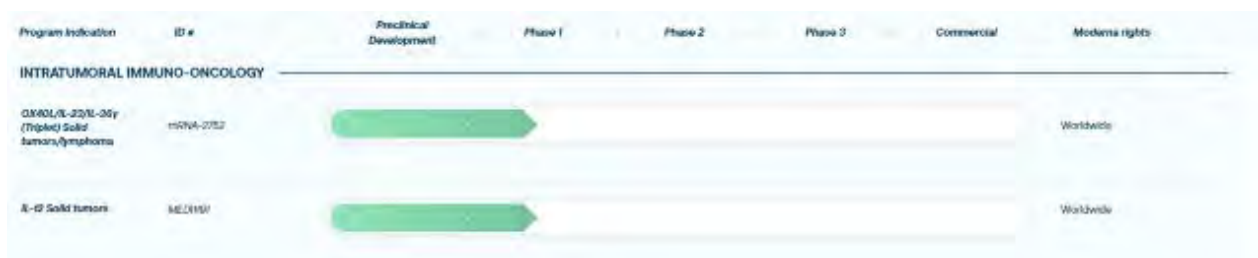
²⁵⁷ Sarwar M, Du X-J, Schietzig TB, Summers RJ (2017) The actions of relaxin on the human cardiovascular system. Br J Pharmacol 174:933-949.



個別化癌ワクチンについては後に詳述するが、現在第2相臨床試験に進んでいる。さらに癌組織で変異の頻度が高い KRAS に対するワクチンは第1相臨床試験、PD-L1とIDOの2つの免疫チェックポイント蛋白に対して自己免疫反応を惹起する²⁵⁸ことで、現在癌の抗体治療薬で得られる臨床効果を mRNA 癌ワクチンで実施できないかとするものである。



癌に対してはサイトカインを分泌させて抗腫瘍免疫を誘導する試みを実施されている。

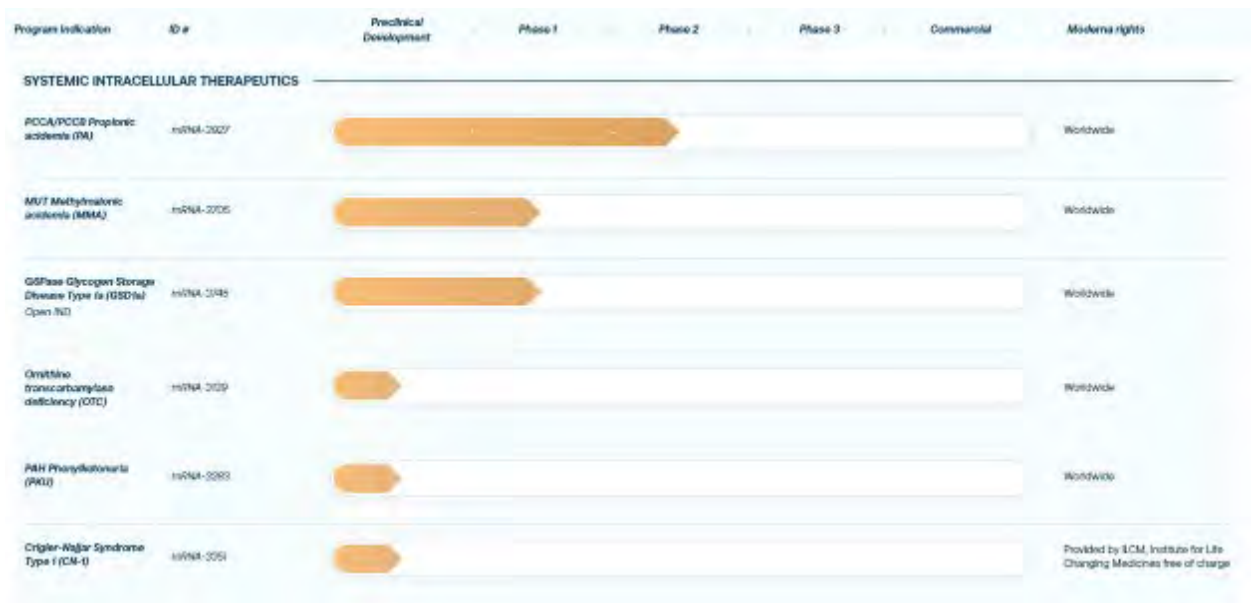


冠動脈バイパス術 (Coronary artery bypass grafting: CABG) 後患者に対する VEGF という血管新生因子の mRNA を直接心筋に投与することでこれを発現させ予後の改善を目的とした臨床試験が第2相試験に入った。

²⁵⁸ Checkpoint cancer vaccine (mRNA-4359) <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Expands-Its-mRNA-Pipeline-with-Three-New-Development-Programs/default.aspx>



比較的稀ではあるが先天性代謝異常に対して mRNA が医薬品として使われている。



嚢胞性線維症に対しても経気道的に mRNA 医薬品を投与するべく研究が実施されている。



2. ファイザー・ビオンテック

<ファイザーはなぜ驚異のスピードでコロナワクチンを開発できたのか？²⁵⁹>

2020年1月よりファイザーも新型コロナに注目していた。そして2月に入り、いよいよこの感染症が世界に広がり始めたのを受けて、ファイザー CEO であるアルバート・ブーラ氏は「ファイザーが中心的役割を果たすこと」を確信したと Harvard Business Review で述べている。ワクチン開発は薬の開発以上にやっかいで、10年以上かかることはざらにあり、開発を断念せざるを得

²⁵⁹ Harvard Business Review ファイザーはなぜ驚異のスピードでコロナワクチンを開発できたのか？
<https://www.dhbr.net/articles/-/7697>

ないこともある。例えば1960年代に開発されたおたふくかぜワクチンは、開発期間が史上最短のワクチンの一つとされているにもかかわらず4年の時間を要した。ところが mRNA ワクチンの場合、病原体の遺伝子コードを使って人工的に合成するので、これまでのワクチンよりはるかに短期間で開発できる。2018年ドイツのベンチャー企業であるビオンテックとは中核事業であるメッセンジャーRNA をインフルエンザワクチンに使うため、提携関係に既にあった。そんな中の3月1日、ビオンテックはワクチンの研究開発部門の責任者に電話をかけてきて「ビオンテックで開発中の20前後あるワクチン候補のテストにパートナーとして参画する気はないか」と打診してきたのである。これを受けて、3月16日、ファイザーはビオンテックと共同で新型コロナウイルスに対するワクチンの開発—それは30億ドルもの出費を意味する—を決定した。ちなみに、一般的なワクチン開発プランは10億ドルから20億ドル超の費用と最大10年の時間がかかる。「だが我々は、投資リターンだけを基準にこの件を判断しなくなかった。少しでも早く、少しでも多くの命を助けることを最優先にしたかった」のである。

2020年3月19日、ブーラ CEO は全社員に「不可能を可能にしよう。いままで誰にもできなかったほどのスピードでワクチンを開発しよう。できれば6か月以内、遅くとも年内に」とあえて挑戦的な課題を与えた。

最有力のワクチン候補から順番にテストしていくという通常のやり方ではなく、複数のワクチン候補を同時並行で進めることにした。財務的には高リスクになるが、より短期間で結果が出る。驚いたことに政府からの資金援助は断っている。研究者がお役所仕事に追われて時間を浪費するのを避けたかったのが理由だ。

スピードは決定的に重要ではあるが、科学的厳密さを犠牲にしてはならない——。

このことを以下の巨大製薬会社²⁶⁰は同意し誓約した²⁶¹。Quick & dirty, Cutting corner で、急ぐと雑になりやすい。しかし、彼らは急いだが、決して「科学の王道」を踏み外すことはなかった。

それから8カ月弱の2020年11月8日、外部データモニタリング委員会が「ファイザー社のワクチンが95.6%も新型コロナウイルスの発症を抑えるのに有効であった²⁶²」ことを告げ、緊急使用許可(EUA)を申請することを強く推奨した。その後、12月11日にEUAがおりにることになる。これを見越してファイザー社は同年12月までに7400万回分のワクチンを製造し、4600万回分を出荷した。ファイザーに続き、モデルナ、アストラゼネカなど多種多様なワクチンが開発されたが、日本も含め世界で最も使われるワクチンとなり、大勢の命を救った。

ブーラ CEO は前例のないワクチン開発から得た6つの学びを挙げている。

²⁶⁰ AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna, Novavax, Pfizer, Sanofi, *残念ながら日本の製薬企業は入っていない。

²⁶¹ COVID-19 Vaccine Maker Pledge. <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/manufacturing-and-distribution/pledge>

²⁶² Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

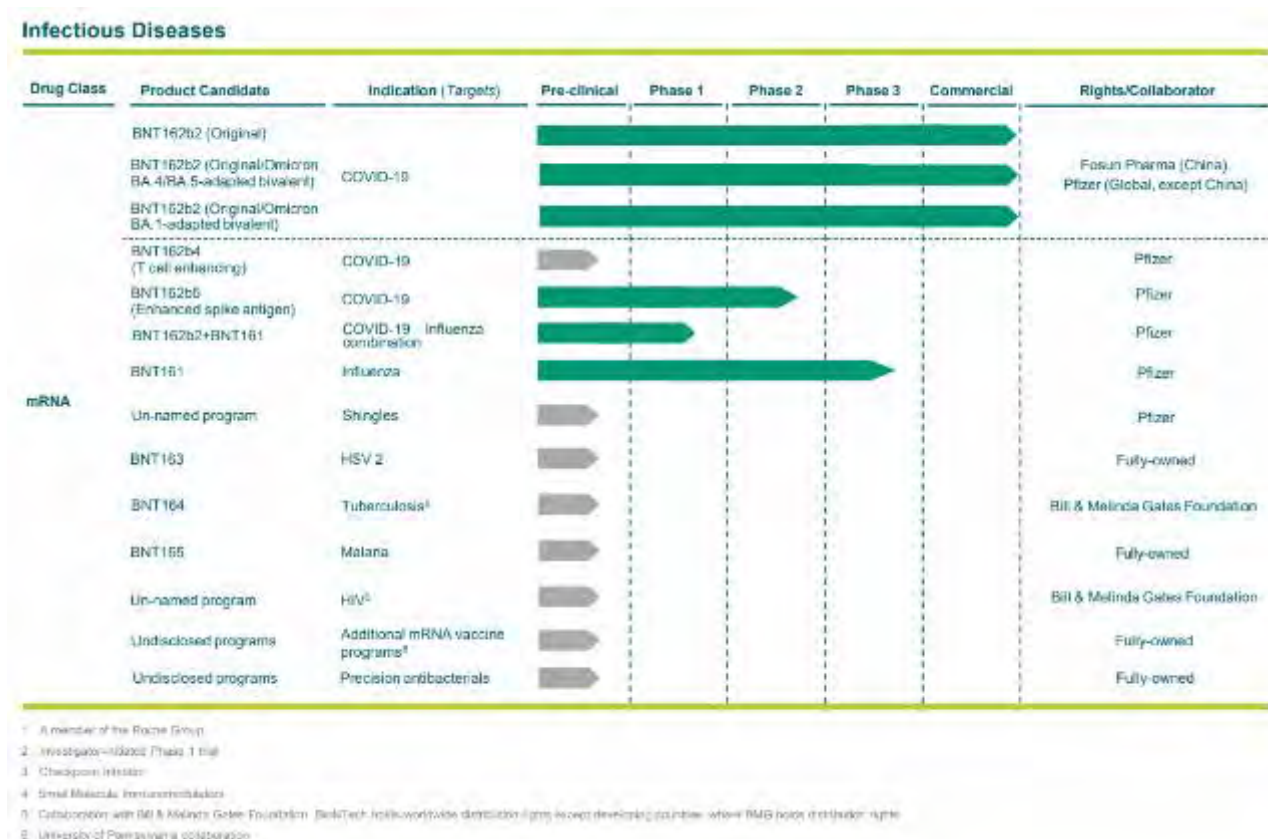
1. 成功とはチームワークの結果である。
2. 目標を最優先にしても採算が取れる場合もある。
3. 正しい目標に向けた壮大なる挑戦は組織を活性化する。
4. 巨大な目標を掲げた時は、それを実現するために必要な『従来の常識を破る考え方』をす
るよう働きかけねばならない。
5. 研究者に財政面の心配をさせない、過度の官僚的事務作業から彼らを解放した。
6. 喜んで協力することの大切さ

最後のセリフが印象的だ。

ファイザーには「為せば成る」という社風、使命を重視する企業文化があり、それがイノベーションをもう一段上の新しい段階へと引き上げることになるだろう。

<ビオンテックの mRNA 医薬開発状況>

感染症に関してビオンテックが開発中のものとしてインフルエンザや新型コロナとインフル
エンザの 2 種混合ワクチンは重複しているが、結核やマラリアに対する mRNA ワクチンを研究中
である点、モデルナとは異なる。



バイオテックはコロナ前から癌の領域に力を入れてきた。悪性黒色腫だけでなく、前立腺癌、HPV16 陽性頭頸部癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、大腸癌、多発性固形癌などが対象である。

Drug Class	Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
mRNA	FixVac (fixed combination of shared cancer antigens)	BNT111	Advanced melanoma (Adjuvant & Metastatic)	█	█	█		Fully-owned
		BNT112	Prostate cancer	█	█			Fully-owned
		BNT113	HPV16+ head and neck cancer	█	█	█		Fully-owned
		BNT115	Ovarian Cancer	█	█			Fully-owned
		BNT116	NSCLC	█	█			Fully-owned
	iNeST (patient specific cancer antigen therapy)	autogene cevumeran (BNT122)	1L melanoma	█	█	█		Genentech ¹ (global 50/50 profit/loss share)
			Adjuvant colorectal cancer	█	█	█		
			Solid tumors Adjuvant PDAC ²	█	█	█		
	Intratumoral Immunotherapy	SAR441000 (BNT131)	Solid tumors (IL-12sc, IL-15ssushi, GM-CSF, IFNα)	█	█			Sanofi (global profit/loss share)
	RiboMabs (mRNA-encoded antibodies)	BNT141 BNT142	Multiple solid tumors	█	█			Fully-owned
			Multiple solid tumors (CD3+CD26)	█	█			Fully-owned
	RiboCytokines (mRNA-encoded cytokines)	BNT151 BNT152, BNT153	Multiple solid tumors (Optimized IL-2)	█	█			Fully-owned
			Multiple solid tumors (IL-7, IL-2)	█	█			Fully-owned

mRNA 医薬以外にも CAR-T 細胞治療、抗体治療、低分子免疫調節剤も開発中である。BNT411 は TLR7 のアゴニストで自然免疫を刺激する

Drug Class	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
Cell Therapies	CAR-T Cells	BNT211	Multiple solid tumors (CD26)	█	█		Fully-owned
		BNT212	Pancreatic, other cancers (CD26, IL-2)	█	█		Fully-owned
	Neoantigen-based T cell therapy	BNT221	Multiple solid tumors	█	█		Fully-owned
	TCRs	To be selected	All tumors	█			Fully-owned
Antibodies	Next-Gen Immune CP ³ Modulators	GEN1046 (BNT311)	Metastatic NSCLC (PD-L1+4-1BB)	█	█	█	Genmab (global 50/50 profit/loss share)
		GEN1045 (BNT311)	Multiple solid tumors (PD-L1+4-1BB)	█	█		
		GEN1042 (BNT312)	Multiple solid tumors (CD40+4-1BB)	█	█		
		GEN1053 (BNT313)	Multiple solid tumors (CD27)	█	█		
Targeted Cancer Antibodies	BNT321	Pancreatic cancer (sLee)	█	█		Fully-owned	
SMIM ⁴	Toil-Like Receptor Binding	BNT411	Solid tumors (TLR7)	█			Fully-owned

3. 個別化癌ワクチン

Brad Kremer 氏 (52 歳男性) は BNT122 という名の実験的個別化癌ワクチンが届くのを何か月も待っていた。その間、彼の皮膚に在った悪性黒色腫は肝臓や脊髄に転移したのである。彼の腰痛は悪くなる一方で、急速に体重も減り、左太ももには新たな病変も現れてきた。最初のワクチン接種後、皮膚上にある黒い癌組織が目の前で縮小していった。何回か接種した後、腰痛もやわらぎ、食欲もでてきたという。このことは個別化癌ワクチンが少なくとも一部の進行がん患者に

有効である可能性を示唆している²⁶³。

KEYNOTE-942 (NCT03897881)²⁶⁴ : メルクの抗 PD-1 抗体医薬にモデルナの癌個別化 mRNA ワクチンを併用するか否かランダムに振り分ける非盲検第 2 相試験

対象 : 高リスク黒色腫患者 157 人
デザイン : 無作為化非盲検第 2 相試験
介入 : mRNA-4157 and Pembrolizumab
非介入 : Pembrolizumab alone
主要評価項目 : RFS
副次評価項目 : DMFS, OS, etc
一次データ : 2022 年の第 4 四半期
最終データ : 2024 年 9 月 29 日予定

NCT04486378²⁶⁵ : ビオンテックの癌個別化 mRNA ワクチン

対象 : ctDNA 陽性であるステージ II/III 高リスク結腸直腸癌術後患者 201 人
デザイン : 無作為化非盲検第 2 相試験
介入 : R07198457 BNT122
非介入 : 上記なし
主要評価項目 : DFS
副次評価項目 : RFS, OS, etc.
一次データ : 2023 年 9 月
最終データ : 2027 年 7 月

第 6 節 iPS 細胞を用いた人工血小板とその周辺技術

輸血用血小板製剤は、採血した血液から精製されるが、保存期間がわずか 4 日であり、現在の技術だと、保存・備蓄は不可能である。医療用の血小板製剤はもとより、大規模災害等の有事のための備蓄を考えても、前述の課題を克服できる技術革新が必要である。防衛力整備計画におい

²⁶³ Dolgin E. Unlocking the potential of vaccines built on messenger RNA. Nature. 2019 Oct; 574(7778): S10-S12.

²⁶⁴ An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03897881>

²⁶⁵ A Phase II Clinical Trial Comparing the Efficacy of R07198457 Versus Watchful Waiting in Patients With ctDNA-positive, Resected Stage II (High Risk) and Stage III Colorectal Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04486378>

ても「戦傷医療における死亡の多くは爆傷、銃創等による失血死であり、これを防ぐためには輸血に使用する血液製剤の確保が極めて重要であることから、自衛隊において血液製剤を自律的に確保・備蓄する態勢の構築について検討する」とある²⁶⁶。

京都大学 iPS 細胞研究所の江藤浩之教授らを中心とする研究グループは、ヒト iPS 細胞から血小板を産生するための従来法よりも効率的な手法の開発に取り組み、細胞の増殖を妨げる CDKN 1 A と p53 という 2 つの遺伝子の働きを抑えることで、高効率に血小板を産生する不死化巨核球前駆細胞を得られることを見出した^{267 268}。

再生不良性貧血²⁶⁹などで血小板が不足すると、血小板の輸血が行われる。しかし、輸血後も血液中の血小板数が上昇しない、いわゆる血小板輸血不応²⁷⁰になる場合がある。その原因の一つに、輸血された血小板が異物として認識され、自身の免疫細胞が輸血された血小板を破壊することがある。このような場合、患者さんの型と適合する血小板製剤が必要となるが、稀な型の場合はそれが困難となる。患者さん自身の細胞から作製した血小板であれば、自身の免疫細胞に破壊されず輸血の効果が得られると期待できる。

類似の方法で開発された人工血小板製剤²⁷¹について、製造法とともに安全性、品質、有効性の検証を規制当局（PMDA）との戦略相談を行った上で、まず大学の特定認定再生医療等委員会および厚生省の了承（適合性確認）を実施した²⁷²。次に、京都大学医学部附属病院は、京都大学 iPS 細胞研究所と連携し、血小板輸血不応症注を合併した再生不良性貧血注の患者さん 1 人を対象とする iPS 細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究を実施した。本研究において予定していた投与を終了してから一年を経過し、臨床的に問題となる有害事象は観察されず安全であることが確

²⁶⁶ <https://www.kantei.go.jp/jp/content/000120948.pdf>

²⁶⁷ Sone M, Nakamura S, Umeda S, Ginya H, Oshima M, Kanashiro MA, Paul SK, Hashimoto K, Nakamura E, Harada Y, Tsujimura K, Saraya A, Yamaguchi T, Sugimoto N, Sawaguchi A, Iwama A, Eto K, Takayama N. Silencing of p53 and CDKN1A establishes sustainable immortalized megakaryocyte progenitor cells from human iPSCs. *Stem Cell Reports*. 2021 Dec 14; 16(12): 2861-2870.

²⁶⁸ 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA の 2021 年 12 月 3 日のニュース <https://www.ci-ra.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/news/211203-110000.html>

²⁶⁹ 何らかの原因で造血機能が傷害され、血液中の白血球、赤血球、血小板のすべてが減少する疾患。罹患率は 8.2（/100万人年）。

参考：<https://www.nanbyou.or.jp/entry/106>（難病情報センター）

²⁷⁰ 血小板輸血を繰り返すことで、体内で輸血血小板に対する抗体が産生され、輸血血小板が速やかに排除されてしまう症状。この状態に陥ると血小板輸血が無効化され、治療が困難となる。

²⁷¹ Nakamura S, Takayama N, Hirata S, et al. Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2014; 14(4): 535-548.

²⁷² Sugimoto N, Nakamura S, Shimizu S, Shigemasa A, Kanda J, Matsuyama N, Tanaka M, Hayashi T, Fuchizaki A, Nogawa M, Watanabe N, Okamoto S, Handa M, Sawaguchi A, Momose D, Koh KR, Tani Y, Takaori-Kondo A, Eto K. Production and nonclinical evaluation of an autologous iPSC-derived platelet product for the iPLAT1 clinical trial. *Blood Adv*. 2022 Dec 13; 6(23): 6056-6069.

認められた²⁷³ ²⁷⁴。しかしながら、人工血小板輸血後血小板数は上昇しておらず、今後の臨床試験の結果が待たれる。

輸血した量が1回目0.5単位、2回目1.5単位、3回目5単位と少なめであったが、輸血後血小板の数は増えていない。補正血小板増加数(CCI)も0あるいはマイナスである。理論上活性化された人工血小板を患者に輸注すれば血中Dダイマーの顕著な増加をみるはずであるが、実際の増加の程度は輸注24時間後に極僅かに認められる程度であった。よって人工血小板輸注の有効性に関しては今後の臨床試験の結果をみていかないと判らない。人工血小板は体内で造血された血小板より大きく、通常の測定法では正しくカウントされなかった可能性がある。しかしフローサイトメトリーで大きいサイズの血小板(おそらく人工血小板)を測定したところ、輸血後1時間で3.51%、14日後で1.75%であり、図1のウサギに輸血した場合と大きく異なっていた。論文著者らも以下のように動物実験と臨床試験との違いについて述べている。

At the same time, the study revealed a discrepancy in the circulation between animal models and the human participant.

今後、①未分化細胞から中間体の高効率製造方法の開発、②中間体から血小板の高効率製造方法の開発、③製剤プロセスにおける血小板製造工程の効率化が求められる。

さらに近年では、脂肪組織²⁷⁵ ²⁷⁶など他の方法で人工血小板を開発する研究開発や、人工血小板の関連技術として、血液内の血小板を効率的に凝集させる医薬品について、均一な粒度分布を有する脂質膜(リポソーム)の製造技術等の開発も進みつつある。

²⁷³ Sugimoto N, Kanda J, Nakamura S, Kitano T, Hishizawa M, Kondo T, Shimizu S, Shigemasa A, Hirai H, Arai Y, Minami M, Tada H, Momose D, Koh KR, Nogawa M, Watanabe N, Okamoto S, Handa M, Sawaguchi A, Matsuyama N, Tanaka M, Hayashi T, Fuchizaki A, Tani Y, Takaori-Kondo A, Eto K. iPLAT1: the first-in-human clinical trial of iPSC-derived platelets as a phase 1 autologous transfusion study. *Blood*. 2022 Dec 1;140(22):2398-2402.

²⁷⁴ 京都大学附属病院ニュース「血小板減少症に対するiPS細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究」の成果公表(論文発表)について <https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/press/20220930.html>

²⁷⁵ Tozawa K, Ono-Uruga Y, Yazawa M, Mori T, Murata M, Okamoto S, Ikeda Y, Matsubara Y. Megakaryocytes and platelets from a novel human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell line. *Blood*. 2019 Feb 14;133(7):633-643. doi: 10.1182/blood-2018-04-842641.

²⁷⁶ Ono-Uruga Y, Ikeda Y, Matsubara Y. Platelet production using adipose-derived mesenchymal stem cells: Mechanistic studies and clinical application. *J Thromb Haemost*. 2021 Feb;19(2):342-350. doi: 10.1111/jth.15181.

第5章 最先端のライフサイエンス技術を支えるエコシステム：

ボストン

第1節 緒言

日本は新型コロナに対するワクチン確保のため、2.4兆円もの国費をかけて支援した。また国産ワクチンの開発・生産のため、国内企業5社に1300億円ほど支援してきているが、1社は開発を中止し、4社も開発には至っていない²⁷⁷。

新型コロナから国民の命と健康を守るため、日本政府は海外のワクチンに依存せざるを得なかった。このため日本政府は2021年6月に「ワクチン開発・生産体制強化戦略」を閣議決定し、新薬創出のエコシステムを日本で確立させることを目指している。

世界最大のライフサイエンス・エコシステムは、米国東海岸マサチューセッツ州のボストンにある。

そのボストンに本社を構え、驚異的なスピードで、有効で安全なワクチンの社会実装に成功したのが米モデルナ社であった。

第2節 モデルナを生み出したVC（ベンチャーキャピタル）とエコシステム

1. ステファン・バンセル CEO は「ボストンだからできた。フランスだったらできていなかったらろう」と著者らのインタビューに対して語った。

モデルナは、2010年にハーバード大学の生化学者デリック・ロッシ博士によって、ボストンで創業された。ロッシ博士は、カリコ博士の2005年の論文を読んで、即座に「これはノーベル賞に値する」と直感したと言う。

ロッシ博士はカリコ博士と同じく、早くから mRNA の医療への応用を考えており、MIT（マサチューセッツ工科大学）のロバート・ランガー博士を引き入れて研究を開始しながら、資金集めに奔走した。クラウドファンディングの技法を使いたが、資金集めと経営に大きな貢献をしたのは、フランスから CEO として招いたビジネスマンのステファン・バンセル氏だった。

モデルナのステファン・バンセル CEO に、なぜ驚異的なスピードでワクチンを開発できたか尋

²⁷⁷ 令和4年11月7日開催、財政制度等審議会 財政制度分科会「社会保障」資料
https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zai_sei_a20221107.html

ねた²⁷⁸。その背景についてバンセル CEO は「我々は 10 年間、mRNA ワクチンの開発に 30 億ドルを投資し、治験に進んだワクチン候補が 9 個あり、しかも自社工場を建設済みだった」と答えた。30 億ドルは、新型コロナウイルスが発生した 2019 年 12 月時点のレートで換算すれば約 3,300 億円である。

モデルナは米国政府の支援を受けたことが知られている。しかし BARDA（米国生物学医学先端研究開発機構）や DARPA（国防高等研究計画局）、NIH（国立衛生研究所）の支援についてモデルナ幹部に聞いてみたところ、「政府とは純粹に研究についてのコラボレーションであり、支援もプロジェクトごと」ということだった。トランプ政権から巨額の支援を得るのもコロナ後のことである。

mRNA ワクチンによる医薬品のリープフロッグを信じ、モデルナに 10 年間の研究開発資金を拠出してきたのは VC（ベンチャーキャピタル）だった。

モデルナは、Flagship Pioneering という VC が、いわば技術、カネ、人を「合成」して組成した会社だった。ハーバード・メディカル・スクールのデリック・ロッシ博士が研究していた mRNA という技術シーズを基に、社会実装のインパクト（What if... / It turns out...）を考え抜き、資金と経営者を投入して立ち上げられた。モデルナはもともと Flagship Pioneering におけるライフサイエンスに関する 18 番目のプロジェクト、つまり「LS18」として生まれたプロジェクトであった。Flagship の CEO であるヌバル・アフエヤンは、モデルナのようなスタートアップになる可能性のあるアイデアを 100 個ほど頭に描いて、そこから試行錯誤して淘汰を繰り返していた結果、モデルナが残った、と語っている²⁷⁹。アフエヤンは、当時フランスの診断用医薬品メーカー大手 bioMérieux（ビオメリュー）の経営者であったステファン・バンセルを一本釣りしモデルナの経営者に迎え入れた。

経営者とともに重要なのがグロースキャピタル（資金）である。モデルナはグロースキャピタルを集め続けることに成功した。その後 Flagship によるインキュベーションのあと、モデルナには、ファミリー・オフィスと呼ばれる資産家一族の資産運用会社、フィデリティなど機関投資家からの投資が集まり、これがモデルナの成長を支えた。モデルナの資金調達の推移についてまとめた下図を見ると、2020 年までに調達した資金のうち DARPA など政府系ファンディングエージェンシーからの拠出はわずかであり、VC や製薬企業、機関投資家からのグロースキャピタルがモデルナの成長を支えてきたことがよくわかる。

²⁷⁸ 2022 年 11 月 14 日、ボストンのモデルナ本社でのインタビュー。

²⁷⁹ 後藤直義、フィル・ウィックハム『ベンチャー・キャピタリスト』ニューズピックス、2022 年。

メッセンジャーRNAに基づく開発を進め、COVID-19ワクチンも開発。IPO後も大規模なグラントを獲得し、資金調達を行う。

モデルナセラピューティクス社の概要

- メッセンジャーRNAに基づく創薬、医薬品開発、ワクチン技術に焦点を当てている。
- モデルナの技術プラットフォームは、ヒトの細胞に合成ヌクレオシド修飾mRNAを挿入する。その後、このmRNAは細胞を再プログラムして免疫応答を促す。本技術を使用し、COVID-19ワクチンが開発された。
- 2010年、幹細胞生物学者のデリック・ロッシの研究を商業化するために設立された。

資金調達、企業価値の推移

- 資金調達の推移は、以下の通り。累計約3,336百万ドルを調達。



- 2018年12月のNASDAQへのIPOにより、604百万ドルを調達。IPO時のバリュエーションは、76億ドル。

出所：Moderna, Inc. | Home (modernatx.com)。その他公開情報に基づき日本総研作成

図1：モデルナの資金調達の推移²⁸⁰

モデルナは” Invest forward” そして” first learning” という考え方を大切にしながら、リスクをとって研究開発に投資を重ねてきた。大きな勝負になったのが mRNA ワクチンの自社工場を建設するという 2016 年の意思決定である。ボストン近郊の Norwood にあったポラロイド社の工場跡地に、思い切って自社工場を建てた。もちろんまだ mRNA ワクチンは製品化できておらず、ようやく治験の第 1 相試験が始められたところだった。しかしモデルナの経営陣とそれを支えた VC たちは、mRNA ワクチンというプラットフォーム技術に大きな可能性を感じていた。

そして、それは投資家だけではなく。mRNA ワクチンには NIH の感染症分野の研究拠点機関である NIAID (国立アレルギー感染症研究所) も関心を高く持っていた。NIAID はモデルナとともにジカ熱ワクチンの研究開発を進め、2019 年秋には NIAID ワクチン研究センター (VRC) 副所長のバーニー・グラハムがモデルナの新工場を訪問していた。その数週間後、フランスで休暇を過ごしていたバンセル CEO は武漢における新型コロナウイルスについての報道に接する。それからすぐバンセル CEO はグラハム副所長にメールを送っている²⁸¹。

こうしてモデルナのコロナワクチン開発は始まった。それから数か月後、バンセル CEO はトランプ大統領と面会し、ワクチン開発に成功した暁には 60 億ドルで政府が買い上げるという契約

²⁸⁰ 出典：日本総合研究所リサーチ・コンサルティング部門ヘルスケア・事業創造グループ（2022年2月）「経済産業省令和3年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業（バイオコミュニティ形成に向けたベンチャーエコシステムの醸成に関する調査）調査報告書（公表版）」

²⁸¹ Peter Loftus, *The Messenger: Moderna, the Vaccine, and the Business Gamble That Changed the World*, Harvard Business Review Press, 2022.

を取り付ける。こうしてモデルナの mRNA ワクチンは驚異的なスピードで社会実装された。ただし、VC の潤沢なリスクマネーと、ボストンのライフサイエンス・エコシステムがなければ、モデルナはそもそも存在すらしていなかった。10 年間、30 億ドルもの巨額の研究開発を続けることは到底不可能であったろう。

2. モデルナは数時間で mRNA ワクチンをデザインした²⁸²

2019 年 1 月 31 日に中国武漢で原因不明の肺炎アウトブレイクが発生しつつあることが WHO に報告された。SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症（以降「新型コロナ」と呼ぶ）のはじまりである。中国の研究グループは僅か 40 時間でウイルスの全ゲノム配列を明らかにし、2020 年 1 月 7 日には Nature 誌に投稿²⁸³、10 日にはオンライン上に公開した。2003 年の SARS の時と比較して中国のゲノム解析力の向上には目を見張るものがある。

モデルナの研究チームが SARS-CoV-2 の遺伝子配列を目にしたのは週末をはさんだ 1 月 13 日の月曜だった。研究開発部門長の Juan Andres は「感染は急速に広がり、死亡者もでていく。これはパンデミックになるぞ」と悟った。彼の 12 年間のイーライリリー、そして 18 年間のノバルティスでの経験がそうささやいた。取締役会は活発に議論し、「モデルナが世界で最初にワクチンを開発する」ことを決意した。「一度足を踏み入れたら出口はない。生半可な気持ちではできない。とことんやるしかないんだ」。まさに不退転の覚悟であった。

1 月 13 日、ワクチンに mRNA のどの配列を使うかは数時間で決まった。彼らにとってこれが最初の mRNA ワクチンだったわけではない。10 番目だったのである。逆にすでに 9 回の経験があったから成せた技であった。またモデルナのバンセル CEO 自身も 2009 年の新型インフルエンザパンデミックのときにはバイオメリューというフランスの会社に勤めており、モデルナという会社をパンデミックの際、ワクチンを作れる会社になりたいという強い思いを持っていた。だから新型コロナが発生したとき既に心の準備は出来ていた。

さらにモデルナはそれまでも米国コロナ対策のヘッドであるファウチ国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) 所長、ゲイツ財団、国防高等研究計画局 (DARPA)、生物医学先端研究開発局 (BARDA) との良好な関係も築いてきた。2016 年には BARDA の \$126 million の支援を受けてジカ熱ワクチンの開発に成功しており、既に強い信頼関係で結ばれていた。2019 年 11 月、まさに新型コロナ発生直前であるが、ファウチ所長はボストン郊外のモデルナの工場を訪ねていた。そのため、2020 年 1 月早々中国の原因不明の肺炎のニュースを耳にして、もっと情報をもらえないかとファウチ所長のチームにメールを送ったりしていた。

私たちは既に mRNA をどうデザインしたらよいかを明らかにするために基礎的な研究をずっ

²⁸² Moderna (A) Harvard Business Review 9-621-032 Jul 13, 2021.

²⁸³ Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 579, 265-269 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

とやってきた。しかし、我々は単に mRNA の基礎研究だけをやってきたんじゃない。私たちはデリバリーカンパニーでもある。よって、体内で mRNA を一番効率的に届ける脂肪滴(lipid nanoparticle [LNP])の研究も行ってきた。パズルの最後のピースは mRNA でウイルスのどの部位の蛋白を作るかだった。我々感染症チームは NIAID の仲間と何年もコロナウイルスの外郭蛋白について研究を続けており、彼らは正確にスパイク蛋白のどの変異が最も強い免疫反応を誘導するかを知っていた。mRNA の基礎研究、LNP の研究、そしてスパイク蛋白抗原の研究の3つが揃っていたから中国の研究者が SARS-CoV-2 のゲノム配列を公開するや否やすぐに行動に移せたのである。

バンセル CEO は「製造も重要である。基礎研究だけではワクチンを作れないし、それではビジネスにならない」と思い、早速ボストン郊外のノーウッド工場でワクチンの生産体制も同時に確認した。

だが、そこからが大変だった。ワクチンを作り、必要なテストをするのに昼夜を問わず 24 時間働いた。しかし、「最初のワクチン」という明確な目標と「一刻も早くワクチンを作らないと大勢の命が失われる」という焦りが皆を駆り立てた。

2月7日、最初のワクチン試作品が完成し、その品質がチェックされた。モデルナの特徴としてデジタル化を進めてきたことも開発を加速させた要素の1つであったかもしれない。生データは即コンピュータに反映され、社内のどこからでも見ることができた。

2月24日、NIH にワクチンの試作品を送った：ゲノム情報が公開されてから42日目の出来事だった。

3月16日、シアトルのボランティアにモデルナワクチンがはじめて接種された。第1相臨床試験の始まりだった。ゲノム情報公開から66日、およそ2カ月で臨床試験に入ったのである。今までの常識を覆した。45人の健常者を対象に安全性が確認された。さらにその効果と副作用について600人の健常者を対象に第2相臨床試験が実施された。そして3万人を対象に大規模ランダム化プラセボ比較臨床試験に入ったのである。しかし、モデルナは未だワクチンを世の中にだした経験がない。

4月16日、BARDA は新型コロナワクチンの生産を加速するため\$483 million 授与すると発表した。Johnson & Johnson に\$456 million、サノフィに\$30 million なのでこの時点での投資額の半分をモデルナが獲得したことになる。

7月26日、翌日から始まる第3相ランダム化臨床試験に向けて\$472 million を BARDA から追加受領した。ゲノム配列が明らかになってから6か月を過ぎたころである。

3月16日から臨床試験がはじまったわけであるが、この時点より FDA が伴走してくれた。そして、第3相臨床試験に入り目途が立った段階で工場をフル稼働させて大量生産体制に入っている。通常であれば、第1相臨床試験で安全であることを確認し、FDA の承認も得てから次に進む。工場が稼働するのも FDA が正式に承認をだしてからだ。しかし、政府が承認されなかったときのリスクも全てかぶる前提で物事が進んだため、2020年12月18日には緊急使用許可を得た。臨床

試験を開始してから9カ月である。

第3節 ボストンのライフサイエンス・エコシステム

ボストンはライフサイエンスに関する世界最大のエコシステムとして世界にその名を轟かせている。そのボストンのコアな強みは、1)ハーバード大学やMITといった世界トップクラスの大学、2)ハーバード・メディカル・スクールと提携したマサチューセッツ総合病院 (Mass General Hospital: MGH) や Brigham and Women's Hospital など世界トップの医療機関、3) これら医療機関に付属する研究機関、これら全てがコンパクトに集積していることである。ライフサイエンスを巡るアカデミア、臨床、研究すべてが世界最高水準であり、こうした知の集積が強力な convening power となり、世界の医学者、医師、研究者を惹きつけてきた。

そのボストンは、バイオテック系スタートアップがもっとも IPO (上場) し、またバイオテックの特許数でも他を圧倒するエコシステムに進化を遂げた。医学研究者にとって主要な研究資金である NIH による資金拠出でもボストンは5,654件、総額33億ドル (2020年) と米国トップの地域である。特筆すべきはVCによる投資額であり、その金額は過去10年ほどで右肩上がりに増え2020年に167億ドル (約2兆円) に達した。集計方法によりばらつきがあるものの日本国内のVCによる投資額が5,000-8,000億円程度 (2020年) なので、ボストン地域だけで、その倍、資金を引き寄せている。

ボストン地域とひとくくりにされるが、正確に言えば、ボストンからチャールズ・リバーを西に渡ったケンブリッジのケンドール・スクエアが、イノベーションの震源地である。ここにはグローバル製薬会社トップ20社のうち半数以上が拠点を置いている。ケンブリッジの西の方にはハーバード大学があるものの、チャールズ・リバー沿いのケンドール・スクエアは1970年代まで、さびれた工業地帯だった。それが変わり始めるのは1980年代。安く広大な土地に目を付けたMITの分子生物学者 Philip Sharp 教授²⁸⁴が、1978年、遺伝子工学を活用して神経疾患の克服を目指すべくバイオテクノロジー企業 Biogen 社を設立してからのことである。さらに1981年には Genzyme 社が設立され、バイオテック企業の草分けとなった Biogen と Genzyme の二社が牽引する形で、ケンドール・スクエアに注目が集まり始める²⁸⁵。

それからMITやハーバード大学などの研究者を中心にバイオテックが次々と創設され、企業と大学の共同研究も進んでいく。

2002年にはスイス・ノバルティス社がケンドール・スクエアにバイオメディカル研究の拠点、NIBR (The Novartis Institutes for Biomedical Research²⁸⁶) を設立する。グローバル製薬企業大手による初の拠点設置であった。

大きな転機になったのは2008年、デバル・パトリック・マサチューセッツ州知事 (当時) が掲

²⁸⁴ 1993年にノーベル生理学・医学賞を受賞。

²⁸⁵ 中沢 潔 JETRO/IPA New York 「世界最大のライフサイエンス・バイオクラスター ボストン」、『JETRO ニューヨークだより 2018年9月』 <https://www.ipa.go.jp/files/000069271.pdf>

²⁸⁶ <https://www.novartis.com/research-development/novartis-institutes-biomedical-research>

げた「ライフサイエンス・イニシアティブ」であった。州としてライフサイエンス分野に10年間にわたって10億ドルを拠出する計画を法制化し、研究支援、インフラ整備、企業誘致を三本柱とした²⁸⁷。ボストンでインタビューした起業家によれば、これが「(ライフサイエンス) 産業への政治的なシグナル」となった。これ以降、有望なスタートアップを他社に先駆けて獲得すべく、ケンドール・スクエアへのビッグファーマの進出が相次ぐ。2013年にはJohnson & JohnsonがイノベーションセンターJPOD²⁸⁸を設立し、2016年にはファイザーが治療イノベーションセンター(Centers for Therapeutic Innovation: CTI)をケンドール・スクエアに移設した。ボストンは、ビッグファーマの”drug hunt”(ファイザー社幹部)において最前線の場所となった。

ボストンの強みは、こうしたVCの資金やビッグファーマへのアクセスのみならず、仮説を実験室で検証するproof of concept、前臨床試験、臨床試験、そして上市=商業化のため必要な食品医薬品局(FDA)への承認申請、さらには特許申請など、社会実装で必要なあらゆるオペレーションについて、プロフェッショナルな支援が受けられることである。またFDAの方も、こうした産業側の動向を踏まえて医薬品や医療機器の新しいカテゴリーを設定するなど、産業と規制当局との対話も活発である。

このようなボストンのエコシステムそのものがconvening powerとなり、ライフサイエンス分野の起業家はボストンを目指す。大きなライフサイエンス・エコシステムで好循環がうまれている。

第4節 スタートアップ・キャンパスとしてのLabCentral/BioLabs——ボストンで武田薬品工業、アステラス製薬とも提携

ボストンではライフサイエンスと社会実装の距離が近い。大学の医学研究者はNIHの競争的な研究資金や、業績としてのトップジャーナルへの掲載のみならず、特許取得を常に考えている。儲かる特許の積み重ねは巨額のペイメント料(特許収入)として自らの研究のみならず、所属する研究施設の充実にもつながる。またMGHなど医療機関の方でも、教授陣の特許取得や事業化を奨励し、また支援体制も充実している。そうした環境をめざし、若手の研究者がトップジャーナルに掲載された論文を手にし、次から次へと台頭していく。資金が獲得できなければ、教授職であっても安泰ではない。厳しい世界である。

こうしたエコシステムに飛び込むには、研究のための実験室(ラボ)が必要になる。実験台(ベンチ)での実験の積み重ねがなければ、よい研究は生まれにくい。しかし実験室を整備するには資金がかかる。バイオテック系スタートアップの参入を促進するため、共同利用ラボの間貸しを始め、いま注目を集めているのがLabCentral (<https://labcentral.org/>)である。

2009年、ドイツ出身の医師、ヨハネス・フルハーフはボストンで共同利用ラボ(co-working labs)

²⁸⁷ <https://budget.digital.mass.gov/bb/h1/fy10h1/exec10/hbudbrief23.htm>

²⁸⁸ <https://jnjinnovation.com/jlabs/locations/jpod-boston>

事業 BioLabs (<https://www.biolabs.io/>) を創業する。これはボストン州知事が注力する「ライフサイエンス・イニシアティブ」が立ち上がり始めた時期と重なった。フルハーフ CEO はライフサイエンス・イニシアティブから 500 万ドルの拠出を受け、2013 年から非営利 NPO の共同利用ラボ事業としてケンドール・スクエアで LabCentral を開始した²⁸⁹。

2021 年時点で、LabCentral を利用してきたスタートアップは約 180 社、そのうち 18 社が IPO (上場) を果たし、各社合計で 91 の特許を取得した²⁹⁰。スタートアップが入居して医薬品の候補を臨床試験に進めるまでの平均年数は 4.3 年となっている。マサチューセッツ州において 4,600 人以上の雇用をもたらしてきた。

こうした LabCentral の実績にメガファーマも高い関心を示している。前述したファイザーの CTI は、LabCentral の隣のビルに拠点を移設した。さらに、事業拡大し社員数が増えて手狭になった LabCentral 入居のスタートアップ (最大 10 人ほど) を相手に、次のステージとして中規模 (最大 30 人ほど) の共同利用ラボを LabCentral とともに運営している²⁹¹。

さらに武田薬品工業、アステラス製薬、J&J、ロシュ、ノバルティスなどのビッグファーマに加え、MIT やハーバード・メディカル・スクール等とも提携している。LabCentral での成功をもとに BioLabs はニューヨーク、ロサンゼルス、サンディエゴなど全米 10 か所以上、さらにパリやドイツなど世界にも拠点を拡大している。

LabCentral /BioLabs は、それ自体がボストンのライフサイエンス・エコシステムの縮図になっている。FDA 承認申請や、上場や事業売却などエグジットについてアドバイスを得られるほか、横のテナントとコミュニケーションをはかることもできる。VC にとっても、まとめて多数の有望なスタートアップにコンタクトすることができ重宝されている。

日本政府はスタートアップ支援のため、国内に国際的なスタートアップ・キャンパスを整備する方針である。ただしテナントが入れる施設を輸入すればよいわけではなく、サイエンスのシーズから、VC や大手製薬企業などとの交流も含め、社会実装までつなげるための成長支援こそが重要である。

スタートアップ・キャンパスとして、LabCentral /BioLabs の東京への誘致を検討してはどうか。フランス、ドイツに続く海外拠点となる。

ボストンでモデルナ、ファイザーなどメガファーマの幹部にインタビューしたところ、日本のライフサイエンス・スタートアップに足りないものとして多く指摘されたのは、**起業家人材、リスクをとって挑戦するマインドセット、そして、VC の資金であった**。このほか成功を称賛するカルチャーを指摘する声もあった。他方で、日本のサイエンスの水準の高さは皆、評価していた。

東京には医学系大学、そして研究機関が集積している。有望なシーズを持つ研究者が、世界最

²⁸⁹ 2022 年 11 月 18 日、LabCentral におけるフルハーフ CEO へのインタビュー。フルハーフ CEO は特許庁の知財とスタートアップに関するコミュニティサイト「IP BASE」でも取材を受けている。「全米で約 400 社弱が入居でラボは満員 米 LabCentral がライフサイエンス系スタートアップに人気の理由 (2022 年 1 月)」

<https://ipbase.go.jp/learn/english/en-0125.php>

²⁹⁰ LabCentral 2021 Impact report

https://labcentral.org/uploads/assets/Impact_Report21_Final_Small.pdf

²⁹¹ <https://labcentral.org/facilities-services/labcentral-610/>

高のライフサイエンス・エコシステムであるボストンと類似の環境で、実験台を並べて事業拡大に取り組み、スタートアップ創出にも寄与するのではないか。LabCentral /BioLabs の強みは、ファイザーや J&J といったメガファーマのみならず、武田薬品工業やアステラス製薬といった日系企業ともボストンにおいてすでに連携の実績がある点にある。

この点、フルハーフ CEO に東京進出の可能性を聞いたところ、以下の条件がクリアされるのであれば是非、前向きに検討したい、ということであった。

- スタートアップ育成には時間がかかる。技術のシーズの社会実装と、その成功確率を上げるため、よい環境を整備する必要がある。5-10 年間は政府の伴走支援が望ましい。
- 予算は約 15—20 million USD
- マサチューセッツ州はまさに 10 年間で 10 億ドルをかけてライフサイエンス・イニシアティブを育成すると宣言し、BioLabs とともに LabCentral を立ち上げてくれた。マサチューセッツ州政府高官は LabCentral を「最高の投資だった」と評価してくれた。結果的に 10 年間、ライフサイエンス・イニシアティブによってスタートアップは指数関数的な成長を遂げた。
- 武田薬品工業やアステラス製薬とはよく連携できており、私のこともよくご存じである。両社とも LabCentral に支援をいただいている。東京でも各社と連携しつつ、スタートアップ起業家の活躍する姿を見ていただけるのではないか。

第5節 ハーバード・メディカル・スクール関連病院群：ライフサイエンス技術開発のメッカ

1. メディカル・エリアに広がる病院群

ボストンの強さはシーズの発見だけではなく、それを社会実装できる実力がある点である。

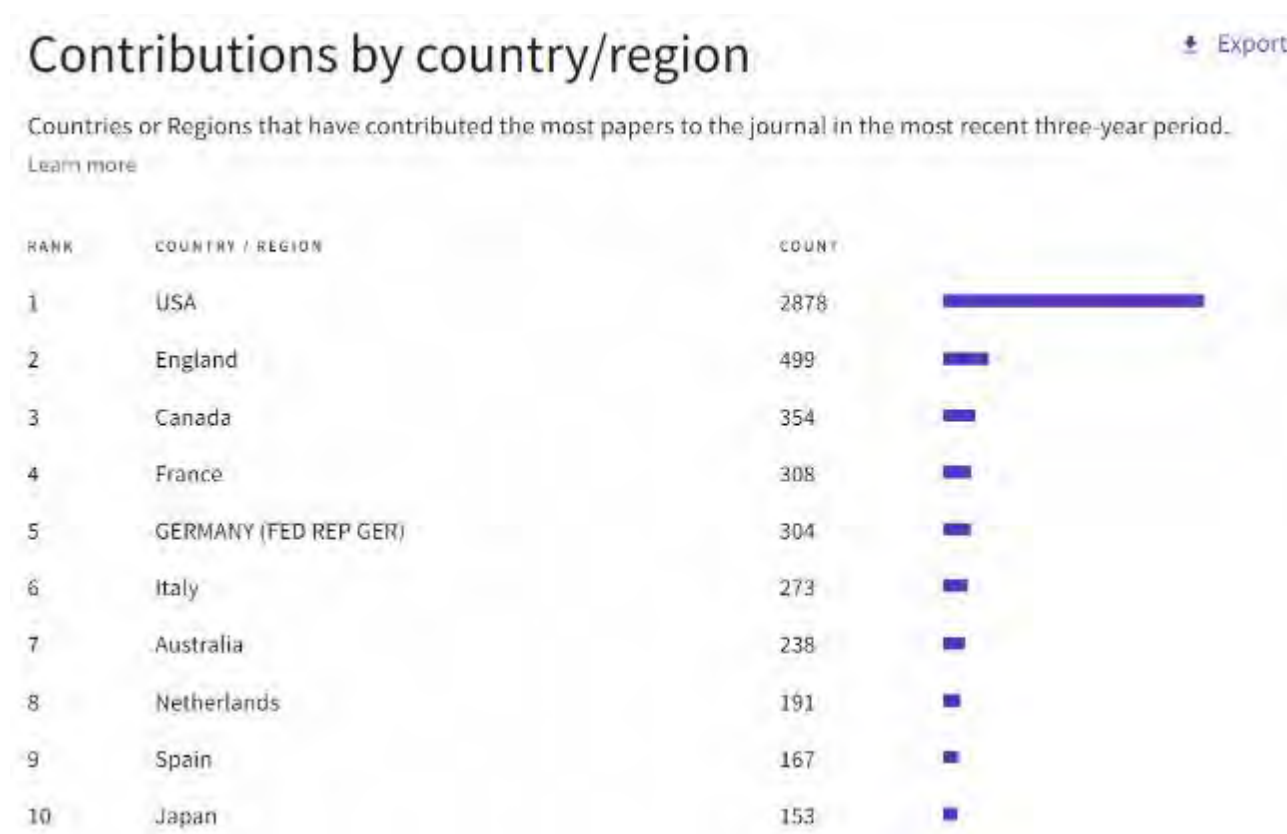
Longwood medical area ではハーバード・メディカル・スクール(HMS)を中心に世界トップクラスの病院群が集中している。しかも、ここで多くの現代医療が生み出されてきた。Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)では戦後ボストン小児病院の病理医であったシドニー・ファーバー博士が抗がん剤を開発し癌の化学療法を牽引してきた。昔不治の病であった小児急性リンパ性白血病は現在では9割以上が完治する。Brigham Women's hospital (BWH)では世界ではじめて腎臓移植が実施された。これが骨髄移植や心臓移植など横展開された。マサチューセッツ総合病院(MGH)ではエーテルを使って初めて全身麻酔のもと頸部リンパ節郭清が行われた。挙げればきりが無い。

そして HMS と HSPH の間にあるコンウェイ図書館の最上階には New England Journal of Medicine (N Engl J Med)の編集室がある。N Engl J Med はイギリスの Lancet 誌と並び医学系雑誌の最高峰である。その理由は引用件数が多いだけでなく、この雑誌には各国の診療ガイドラインを変えうる臨床試験の結果＝科学的エビデンスが掲載される。Nature や Science が先端

科学のシーズの発見が掲載されるとしたら、N Engl J Medはそのシーズが本当に人々の健康に役立つことを科学的に証明する役割がある。よって、この雑誌をHMSとHSPHが保持しているということは世界の医療をハーバード大学が評価しコントロールしているといっても過言ではない。

そしてHMSとHSPHの間にあるコンウェイ図書館の最上階にはNew England Journal of Medicine (N Engl J Med)の編集室がある(写真:著者撮影)。N Engl J MedはイギリスのLancet誌と並び医学系雑誌の最高峰である。その理由は引用件数が多いだけでなく、この雑誌には各国の診療ガイドラインを変えうる臨床試験の結果=科学的エビデンスが掲載される。NatureやScienceが先端科学のシーズの発見が掲載されるとしたら、N Engl J Medはそのシーズが本当に人々の健康に役立つことを科学的に証明する役割がある。よって、この雑誌をHMSとHSPHが保持しているということは世界の医療をハーバード大学が評価しコントロールしているといっても過言ではない。

最近3年間のN Engl J Medへの掲載はアメリカが突出しており、ヨーロッパの国々が続く。日本も欧米以外の国ではトップ、全体の10位に食い込んでいる。



研究機関別にみるとハーバード大学を筆頭にカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)を含むカリフォルニア州立大学群が続く、マサチューセッツ総合病院(MGH)やブリガムウィメンズ病院(BWH)もハーバード大学に所属していることが多いが、独立して上位に位置している。ということは、日本全体でジョンズホプキンス大学あるいはテキサス大学系と同等である。

Contributions by organizations

Export

Organizations that have contributed the most papers to the journal in the most recent three-year period. [Learn more](#)



また基礎研究に関しては、科学雑誌 Nature が Nature Index という独自のインデックスを発行している。Nature や Science を中心とした質の高い 82 の基礎系科学雑誌にどれくらい原著論文を発表したかで評価される。

総合指数で中国がトップであり、アメリカが 2 位、ドイツが 3 位、イギリスが 4 位、日本は 5 位につけている。

#	Country/territory	Count	Share
1	China	22604	18538.51
2	United States of America (USA)	24610	17219.84
3	Germany	8326	4207.79
4	United Kingdom (UK)	7147	3207.97
5	Japan	4479	2703.92
6	France	4407	1920.58
7	South Korea	2399	1487.83
8	Canada	3046	1355.41
9	Switzerland	3024	1279.52
10	India	1878	1242.41

ライフサイエンスに限定すると、アメリカと中国の順位が逆転し、イギリスとドイツが逆転するが、日本は全体と同じく 5 位を堅持していた。

#	Country/territory	Count	Share
1	United States of America (USA)	10843	8044.71
2	China	3266	2249.07
3	United Kingdom (UK)	3030	1375.89
4	Germany	2779	1293.56
5	Japan	1187	669.19
6	France	1487	656.36
7	Canada	1304	544.95
8	Switzerland	1107	468.59
9	Australia	978	377.49
10	Netherlands	911	300.36

日本の中でも旧 7 帝大ならびに理化学研究所、東工大、物質・材料研究機構がベスト 10 である。

Top 10 institutions from Japan by Share

Institution	Count	Share
1. The University of Tokyo (UTokyo)	1063	369.42
2. Kyoto University	612	233.61
3. Osaka University	459	160.75
4. Tohoku University	421	136.02
5. RIKEN	528	122.63
6. Hokkaido University	251	104.36
7. Nagoya University	330	102.49
8. Tokyo Institute of Technology (Tokyo Tech)	309	96.89
9. National Institute for Materials Science (NIMS)	365	84.48
10. Kyushu University	270	83.16

一方、アメリカでは、ハーバード大学やスタンフォード大学など私立大学が中心である。ボストンにあるハーバード大学とマサチューセッツ工科大学を合わせると日本全体と同等となる。

Top 10 institutions from United States of America (USA) by Share

Institution	Count	Share
1. Harvard University	2321	772.56
2. Stanford University	1472	533.77
3. Massachusetts Institute of Technology (MIT)	1741	474.83
4. University of California, Berkeley (UC Berkeley)	1123	331.03
5. Yale University	897	309.60
6. Columbia University in the City of New York (CU)	963	305.40
7. National Institutes of Health (NIH)	811	304.12
8. University of California, San Diego (UC San Diego)	877	299.18
9. Cornell University	872	279.35
10. University of Pennsylvania (Penn)	781	278.54

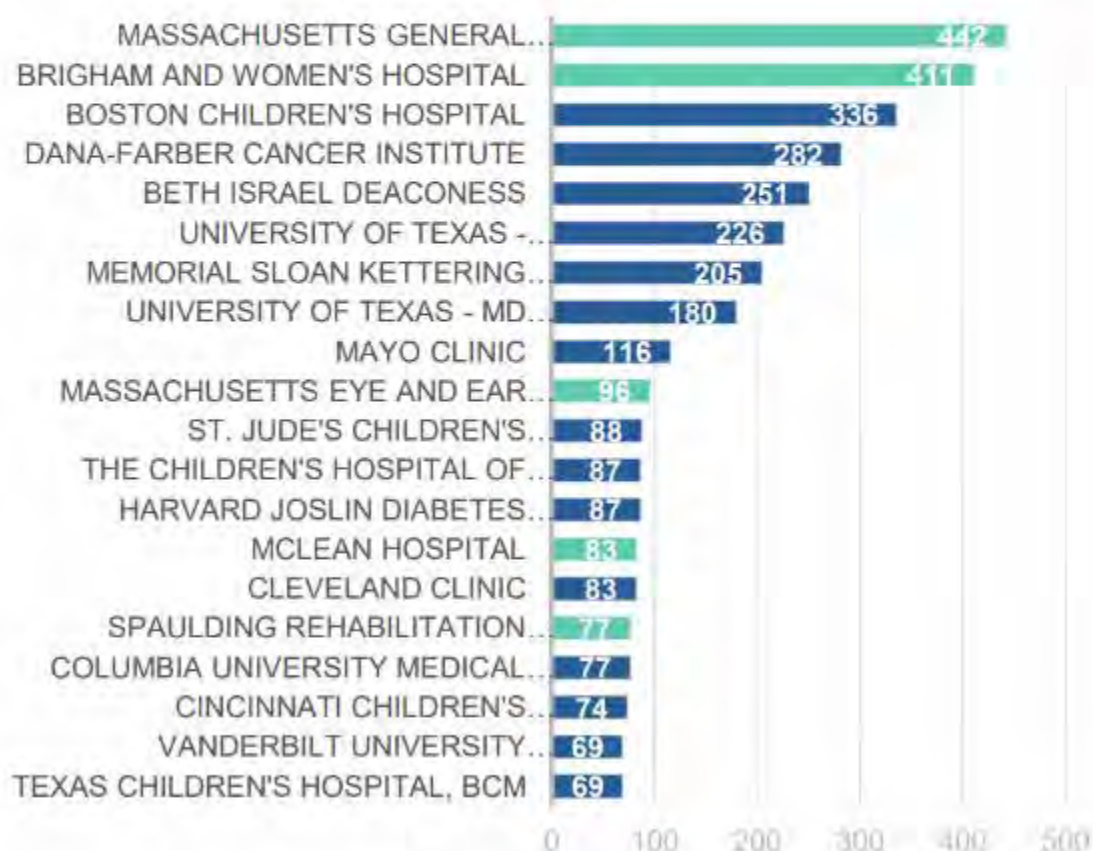
ハーバード大学関連施設でみても、トップ 5 (マサチューセッツ総合病院、ブリガムウイ

メン病院、ボストン小児病院、ダナ・ファーバー癌研究所、ベスイスラエル病院) すべては Harvard Medical School の関連病院であり、これらの病院は臨床研究だけではなく、基礎研究も世界のトップクラスであることが理解できる。

nature
INDEX

- Mass General tops the list for research impact
- Mass General Brigham holds 5 of the top 20 spots

Top 20 Healthcare Organizations for Research Impact



* The Nature Index tracks the number of articles published in high-impact research journals.

2. 企業体としての大学病院：マスジェネラル・ブリガム

日本の私立医科大学病院の収入は主に診療報酬である。一方、ボストンの HMS の関連病院は 2020 年ベンチャーキャピタルから \$16.7 Billion の投資を受けており、NIH からのグラントも

5,654件、合計\$3.3 Billion にのぼる。さらにバイオテック・カンパニーの新規上場（IPO）件数、特許件数も全米1位である。

HMS 関連病院である例えば MGH-BWH では年間\$2.3 Billion の研究費が投じられ、Cleveland clinic の7倍にあたる。研究者が何か新しいシーズを発見し、そのライセンス収入が大学に入る。マスジェネラル・ブリガム病院の2017年から2021年のライセンス収入は165 million USDで、ハーバード大学の70 million USD、マサチューセッツ工科大学の54 million USD、ポストン小児病院の53 million USDを大きく上回っていた。また2,700の臨床試験が今同時に走っており、製薬会社からの治験収入も大きい。

NIHの研究費も大きな収入源である。特に最も一般的なR01グラント（一般個人研究向け研究費）では3~5年間の期間で、年間\$400,000~\$600,000程度が支給される。NIHグラントはここから人件費や間接経費（ハーバードの場合7割近く）が払われる。研究室の主任研究者（PI=Principal Investigator）は自分の給料のみならず、ポスドクの給料、スタッフの給料を研究費から拠出するので、NIHのグラント1つでは厳しい。DODなど複数からグラントを獲得しなければポスドクを雇えない。

しかし、素晴らしいアイデアで研究をすれば若手でも自分の城をもつことができ、起業することも可能である。実際、多くの研究者が企業し、ベンチャーキャピタルの投資を受け上場したり、大手製薬会社に吸収合併される。一方、研究費がとれなければ大学に間接経費を払えず、また自分の給料も得られないため誰か別の主任研究者に就くか、他に転職することになる。

日本の場合、大学で職を得ると大学から給料が払われるため、研究費を取得できなくとも、論文をだせなくとも大学に残ることはできる。しかし、大学の給与は高くなく、研究費に研究者の人件費が含まれない。そのため、特に医学部では臨床医としてアルバイトにでることが多くなり、その結果、研究する時間が減ってしまう。このような環境ではなかなか世界のトップクラスの研究を出し続けることは難しいであろう。

3. 誰が研究の目利きをするのか？

いくら潤沢な研究費があっても、これが将来大きく科学を進歩させるような研究に投資されなければ水を砂漠に撒いているようなものである。新型コロナのパンデミックに対して国産ワクチンの開発・生産のため、国内企業5社に1300億円ほど支援してきているが、1社は開発を中止し、4社も開発には至っていない²⁹²。

mRNA ワクチンによる医薬品のリープフロッグを信じ、モデルナに10年間の研究開発資金を拠出してきたのはVC（ベンチャーキャピタル）だった。このような目利きは誰がするのか？モデルナを信じたFlagship PioneeringのCEOで創業者のNoubar Afeyan氏はMITで生化学の博士号を

²⁹² 令和4年11月7日開催、財政制度等審議会 財政制度分科会「社会保障」資料
https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaisei20221107.html

取得し、その後も多くの科学論文を書き、100 を超える特許をもつ発明家でもある。その後 MIT の Sloan とハーバードビジネススクールで教鞭もとる。

NIH の審査はどのように成されるのか？²⁹³

研究者は研究計画、詳しい実験方法、予想される結果、予想される結果がでなかった場合の対処方法に加え、ある程度のプレリミナリーデータ（予備実験の結果）が必要とされる。夢物語を書いたのでは通ることは難しく、現実可能な研究であることを論理的に説明しなければならない。ページ数は 100 ページを超す場合もある。

提出された申請書は、スタディセクションと呼ばれる第 1 線の研究者（PhD）からなる審査委員会で公平かつ慎重に審議される。申請書は研究の内容に応じて、NIH 内の 20 ある研究所またはセンター（たとえば、ガン研究なら NCI、腎臓の研究なら NIDDK といった具合）に割り当てられ、さらに、適切な審査委員会（スタディセクション）に割り当てられる。

スタディセクションとは 300 を超える specialism に分かれた審査員からなるグループで委託任命された一般研究者によって構成される集団で、通常ひとつのスタディセクションは 16-20 名のメンバー（そのほとんどは博士号をもつ研究者と思われる）で構成される。

NIH のスタッフである Scientific Review Administrator（SRA）とプログラムディレクター（Program Director）によっての作成から審査の過程において非常に重要な役割を果たす。各スタディセクションには SRA 1 名がはりつき、スタディセクションの運営をおこなう。SRA の多くは博士号をもち、生命医学研究者あがり、研究についてもよくわかっている。プログラムディレクター（Program Director）2 名は各研究所に所属し、SRA と同じように、博士号をもった生命医学研究者上がりの役人で、常に最新の研究の動向を知っていて、広い視野で、どのような研究が必要かということを考えている。この 3 名が申請書の内容を説明しさらに評価を述べる。これに対して参加した審査委員 20 名の（おそらく）博士たちの間で討論した上で再度 3 人が内容をまとめるが、議論を経て最初の評価と変わることもある。そして各審査員が最終的な点数（priority score：1～5 点）をつける。

このスタディセクションはホテルの一室で 3 日間ほど缶詰になっておこなわれる。そのため、1 つの申請書はかなり時間をかけて読み込まれ大勢の科学者の意見が反映される。一方、日本の科学研究費では 4 人から 8 人の審査委員による書面審査で決まる（A など一部合議審査）。忙しい審査委員であれば時間をかけて読んでももらえない、あるいは自分の専門分野と隔たりがあれば研究の意義を正しく評価されない可能性がある。過去の論文業績に基づいて評価されることが多く、まだ研究業績はないものの斬新なアイデアに基づく研究には研究費が配布されない傾向があると金木博士は指摘する。

²⁹³ 以下は NIH 審査委員を長年経験した HMS 麻酔科 准教授 金木正夫先生のインタビューとホームページ「NIH グラントのしくみ」から構成した。<http://www.kenkyuu.net/gui de-6-06.html>

第6章 新型コロナからの教訓

第1節 新型コロナのパンデミック概要

2019年12月に中国は武漢で発生した新型コロナウイルス感染症(以下「新型コロナ」と略す)のアウトブレイクは世界各国に感染拡大しパンデミックとなった。1月30日、WHOは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 [PHEIC])を宣言した。これに対して英国を中心に1アーム数千人規模の複数の治療法を並行して検証するランダム化臨床試験が実施され、中でも「人工呼吸器を必要とする重症コロナ患者を低用量ステロイド治療で35%も救命率をあげる」ことが2020年6月という早い段階で示されたことは注目に値する。ステロイドは世界の多くの国で日常診療に古くから使われる安価な薬剤であり、この発見により何百万人もの命が救われたと推定される。さらに同年12月には94-95%も発症を予防できるファイザー・ビオンテックとモデルナ社はmRNAワクチンが開発され緊急使用許可がでた。英国のアストラゼネカもアデノウイルスベクターを使ったワクチンを開発するなど、複数の有効で副作用の比較的少ないワクチンが開発された。新しい治療法やワクチンを開発するのに通常であれば数年から10年以上かかり、あるいは開発に失敗することすらあり得る。今回、半年以内で治療法が開発され、1年以内に極めて効果的な、しかも核酸ワクチンという新しいモダリティが開発されたことは画期的であり、人類にとって喜ばしいことであった。

2020年末からところが2020年末から春にかけてアルファ株、南アフリカなど一部の国でベータ株、2021年春から夏にデルタ株、同年末よりオミクロン株と変異株が次々と現れ世界を席卷した。その結果、スパイク蛋白の抗原性が変化してワクチン接種の効果が薄らいだ。さらに、ワクチンの効果も接種後数か月で減衰したことも追い打ちをかけた。その結果、世界人口の半数がフル²⁹⁴でワクチン接種を受けたにも関わらず、オミクロン株の出現で感染が再拡大した。そのため、2020年、WHOがPHEICを宣言してからほぼ2年が経過し、診断法、ワクチン、治療薬が開発されたにも関わらず、2020年と2021年の2年間で1,500万人の超過死亡をだした²⁹⁵。

オミクロン株に罹患しても軽症が多く、瞬く間に世界中の多くが感染すれば、天然のワクチンを猛スピードで実施したのと同様であり、これで新型コロナのパンデミックも収束するのではないかという楽観論もある²⁹⁶。一方で新型コロナは今後、季節性インフルエンザのように毎年一定程度流行するエンデミックになるかもしれない。しかし、次の変異株が今のオミクロン株と同等

²⁹⁴ Johnson & Johnson のワクチンは1回接種でフルだが、他のワクチンは3週から4週空けて2回接種でフル接種とする。ブースター接種は3回目を指す。

²⁹⁵ 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. WHO May 5, 2022. <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>

²⁹⁶ Will Omicron end the pandemic?

<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/Nature+briefing+why+omicron/FMfcgzGmthmbDvCdXdvgMQxXRtJNGkDQ>

の感染力を保ちつつ、SARS や MERS と同様に 10%以上など高い致死率を持つ SARS-CoV-3 となって現れパンデミックとなったら、さらに SARS-CoV-2 に有効なワクチンと治療薬が無効であったらどうだろう。また、SARS やインフルエンザ以外の過去にパンデミックを起こしたことの無いウイルスがパンデミックを引き起こしたらどうなるのであろうか？

新型コロナの原因ウイルスである SARS-CoV-2 の遺伝子配列は 2003 年にパンデミックに至った SARS-CoV-1 とおよそ 8 割が同じである。しかし、感染力と致死率で大きな違いを示した。前者は潜伏期間中から感染力を有するが、後者は発症後数日してから感染力を有する。また、後者では致死率がおよそ 10%だったが、前者ではそれよりはるかに低かったのである。よって感染力と致死率の相違は残り 2 割に起因することが想定された。SARS ウイルスの研究者らはこの 2 割の違いの中でも特にスパイク蛋白の 2 つのサブユニットを連結する部分に注目していた。SARS-CoV-2 の連結部分は SARS-CoV-1 のそれに対して 4 つのアミノ酸(RRAR)が加わっており²⁹⁷、このことが SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 の違いを作り出していると考えたのである。実際、スパイク蛋白に 30 か所以上変異をもって出現したオミクロン株では、その感染力はデルタ株以上に強いが重症化率は低い。オミクロン株は蛋白分解酵素による影響を受けにくく、そのことがデルタ株を含む従来株との違いを作り出していると考えられた²⁹⁸。

以上を考慮するとパンデミックに至る前、地域アウトブレイクの段階で封じ込めることができれば上策である。封じ込めが失敗したとしても新型インフルエンザでも新型コロナでもウイルス種を限定しない、あるいは同じコロナであれば、SARS にも MESE、SARS-CoV-2、そして新たに出現した SARS-CoV-3 に対してでも有効なユニバーサルワクチンや重症化予防薬があれば、研究開発に要する時間を節約できるためパンデミックによる人的、経済的被害を最小化できる。ここで食い止められなかったとしても平時にプロトタイプを作っておけば、100日以内にパンデミックウイルス特異的なワクチンと治療薬を開発できるかもしれない。

この 2 年間余りで、2022 年 3 月 4 日現在で、累積 4 億 4 千万人が感染、およそ 600 万人が死亡した。また、社会経済の損失も測定出来ない程極めて甚大であった。しかし、新型コロナのパンデミックから教訓を得て、将来発生し得るパンデミックに戦略的に準備することが極めて重要である。

第 2 節 ムーンショット：世界の研究者に開かれた薬物開発秘話

アフリカでは国民の 99% が新型コロナに対するワクチンを一度も接種できていない低所得国も多い。しかもこのような国々では一旦重症化すると救命率が低い²⁹⁹。さらに、2021 年はアル

²⁹⁷ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar; 19(3): 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

²⁹⁸ Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity. *Nature*. 2022 Feb 1. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x.

²⁹⁹ African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet* 2021 May

ファ株、ベータ株、デルタ株、オミクロン株と数か月毎に変異株が出現し、感染力の強いものと置き換わる現象が世界でみられてきた。そして、その都度ワクチンの有効性は下がる傾向にある。このように考えると、重篤な副作用がほとんどなく、変異株に対しても薬効は変わらず、容易に大量生産でき、医療資源の乏しい国々でも安価に購入でき、点滴などの医療行為が不要な経口薬の開発が切望される。

パンデミック初期、低分子薬のリパーパシグと新規モノクローナル抗体の開発に研究と投資が集中した。逆に多くの製薬企業は始める前から新規の薬物開発、いわゆるデノボを諦めてしまっていた。新薬開発には少なくとも10年かかることを考えれば当然の結果かもしれない。10年後にはいくら何でもパンデミックは落ち着いているだろう。しかし、デノボ薬はそのウイルスにぴったりマッチするいわゆるテイラーメイドでドラッグデザインされるため、その薬効はリパーパシグを上回るはずだ。

2020年3月、ロックダウンを実施した国々の研究者や学生で自発的にはじまったTwitterがあった³⁰⁰。COVID Moonshot^{301 302}である。この世界の研究者にオープンで誰がリーダーかよく解らない非営利コンソーシアムは、アカデミア、バイオテクノロジー、薬物開発のコンサルタント企業、製薬会社など薬剤開発に欠かせない150人以上の専門家や組織³⁰³を巻き込んでいった。皆がプロボノ、慈善活動、手弁当で参加したため人件費はかからない。しかし、実験研究に必要なコストはかかる。COVID-19 Therapeutics Accelerator³⁰⁴としてウエルカムから800万ユーロの支援を受けるようになった³⁰⁵。しかし、知的財産は主張しないルールにしたことで、投資家に従来の投資収益率を提供することはできない。しかし、全てのデータと薬物の構造を公開することによって³⁰⁶、どこの工場でも簡単に抗ウイルス薬の製造を開始できる。COVID Moonshotの目的は明白だった。新型コロナウイルスのMain Protease (Mpro)を阻害する経口薬を開発し、そのデータを無償で公開することだ。そのことで、世界中の工場ですぐに大量生産でき、低所得国の人々であっても薬を手ごろな値段で手にすることができるだろう。COVID Moonshotの背景には利潤追求ではなく公共善の精神があった。

薬物開発は疾病発生に重要な役割を演ずる蛋白など薬が作用するターゲットを見つけるところからはじまる。良い薬物は蛋白の活性化部位に結合してその機能を阻害するが、正常組織には

22; 397(10288): 1885-1894. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00441-4.

³⁰⁰ COVID Moonshot. https://twitter.com/covid_moonshot

³⁰¹ ムーンショットとは、非常に困難で独創的だが、実現すれば大きなインパクトをもたらすイノベーション（新機軸や革新）を生む、壮大な計画や挑戦、目標のこと。研究分野や、地球規模もしくは国規模の課題解決、またスタートアップ企業や大手先進企業でも用いられることがある。

³⁰² COVID Moonshot. https://en.wikipedia.org/wiki/COVID_Moonshot

³⁰³ the Weizmann Institute of Science (Israel); the Nuffield Department of Medicine at the University of Oxford (UK); PostEra (US/UK); the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US); various drug discovery consultants including MedChemica Ltd (UK), Thames Pharma Partners (US), and Compass Business Partners (UK); and the Drugs for Neglected Diseases initiative (Switzerland)

³⁰⁴ Chodera J. Lee AA, London N, von Delft F. Crowdsourcing drug discovery for pandemics.

<https://www.therapeuticsaccelerator.org/>

³⁰⁵ <https://dndi.org/press-releases/2021/covid-moonshot-funded-by-welcome-to-rapidly-develop-safe-global-accessible-affordable-antiviral-pill/>

³⁰⁶ <https://www.nature.com/articles/s41557-020-0496-2>

作用しない。英国はオックスフォード大学傍にあるダイヤモンド (Diamond Light Source) のシンクロトロンを使って蛋白の立体構造を決定した。そこで” fragment” と呼ばれる薬物ターゲットに結合する非常に小さなコンパウンドをスクリーニングする技術(fragment hit)を用いた。このスクリーニング手法は個々のフラグメントがどのようにターゲットに結合するかを正確に評価できるため、その後そのフラグメントをどのように大きくするかを検討するのに役に立つ³⁰⁷。2020年1月11日に中国の研究チームが SARS-CoV-2 の main protease (Mpro) に作用する3D結晶構造の解析結果を公表した³⁰⁸。その情報を基に Diamond の研究グループは2月までにより精度の高い結晶を作り出した³⁰⁹。グループは Mpro 蛋白をイスラエルの Weizmann Institute of Science にも送った。彼らはマスクペクトロメトリを使って蛋白と不可逆的に共有結合するフラグメントを発見することに努めた。これは現代 X 線結晶学を使う蛋白立体構造解析とは別の技術である。結晶構造解析とマスクペクトロメトリによるスクリーニングを経て71の蛋白-リガンド構造を発見した³¹⁰。

3月7日に解析結果³¹¹をダイヤモンドのホームページに挙げたところ、1週間で1,000を超える tweet が集まった³¹²。米英のテクノロジー会社である PostEra は「私たちの機械学習技術は、フラグメントヒットに触発された新しい分子を作るための合成ルートを提案することができます。その前に薬物のひな型はありますか?」といったオファーを出してきた。そこでウェブページを作って、AI が読み込めるような薬物のひな型を投稿できるようにした。せいぜい数百の投稿がある程度だろうと思ったが、4,500もの投稿が2週間で集まった。機械学習や他のコンピュータ手法を用いることで、この4,500の薬物候補から500に絞り込み、順次合成されアッセイで検査され、その情報が公開されている³¹³。

3月から5月にかけてほぼ連日で zoom 会議が行われた。ウクライナの会社エナミンが手弁当で合成を買って出てきた。その650人の化学者は注文に応じて分子を作った。会社はビルディングブロックの有名なコレクションを持っていたため、迅速に合成することができた。5月初旬ま

³⁰⁷ Von Delft F, Calmiano M, Chodera J, et al. A white-knuckle ride of open COVID drug discovery. https://www.nature.com/articles/d41586-021-01571-1?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=1b7ea2be98-briefing-dy-20211230&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-1b7ea2be98-46883274

³⁰⁸ On January 3, 2020, Chinese virologist Yong-Zhen Zhang of Fudan University and the Shanghai Public Health Clinical Center received a test sample from Wuhan, China, where patients had a pneumonia-like illness. By January 5, Zhang and his team had sequenced a virus from the sample and deposited its genome on GenBank, an international research database maintained by the United States National Center for Biotechnology Information. By January 11, 2020, Edward C. Holmes of the University of Sydney had Zhang's permission to publicly release the genome.

³⁰⁹ Kantsadi AL, Cattermole E, Matsoukas MT, Spyroulias GA, Vakonaki I. A COVID moonshot: assessment of ligand binding to the SARS-CoV-2 main protease by saturation transfer difference NMR spectroscopy. *J Biomol NMR*. 2021 May; 75(4-5):167-178. doi: 10.1007/s10858-021-00365-x.

³¹⁰ Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *bioRxiv*. 2020. May 27. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.118117v1>

³¹¹ Douangamath A, Fearon D, Gehrtz P, et al. Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nat Commun*. 2020 Oct 7; 11(1):5047. doi: 10.1038/s41467-020-18709-w.

³¹² <https://twitter.com/MartinWalshDLS/status/1236355083585179648>

³¹³ PostEra MPRO ACTIVITY DATA. https://covid.postera.ai/covid/activity_data

で、新しい化合物がエナミンから4か国の組織に毎週出荷され、その作業は継続されている。またインドと中国企業も手を貸してくれている。

オックスフォード大学とイスラエルの Weizmann 研究所ではこの分子が生化学的アッセイで Mpro の酵素活性をどの程度抑制するかが調べられた。2つの研究所で同じ結果ができれば間違いはない。さらに、業界ベースの医薬品化学者のボランティア部隊が毎週会議を開催し、提出物の精査、結果のレビュー、戦略の議論、分子の設計、エナミンの合成化学者との調整を行った。

化学者は、独自のネットワークを介して独自のチームを編成し、毎週会合を開いて、提出物をランク付けするためのアルゴリズムを考案したウイルスタンパク質のモデルを生成するためにすでに使用されていた、世界最大のクラウドソーシングスーパーコンピューターである Folding @home を使用する新しい方法を開発した。「自由エネルギー」の計算をして、1週間に最大1,0000の化合物のスクリーニングを行った。

製薬会社は、化合物とそれに関連するデータを追跡、保存、分析するための精巧な情報システムを開発している。私たちのグローバルな取り組みもこれを緊急に必要としていました。インフォマティクス Web プラットフォーム CDDVault は、電話の数時間後にインフラストラクチャのクラウドスペースを寄付し、トレーニングとサポートも手配しました。他の多くのベンダーが無料でライセンスを提供し、3D データを共有するための XChem のプラットフォームである Fragalysis クラウドがリリースされたばかりでした。M.R. は、すべてのデータを GitHub でライブ送信するバックエンドシステムを構築しました。これは、プログラミングコードのリポジトリとしてより頻繁に使用されます。製薬会社は、化合物とそれに関連するデータを追跡、保存、分析するための精巧な情報システムを開発している多くのベンダーが無料でライセンスを提供してくれた。

2020年6月までに、Zoom 会議を重ね、Mpro を明らかに阻害する薬物候補が特定された。次のステップは、生きた細胞を使って抗ウイルス活性をテストすることだった。これらは複雑な実験であり、BSL 3 1 実験室が必要だった。ウイルス学グループは、COVID Moonshot のツイートに助けを求めて応答し、さまざまなアッセイを提供した。化合物が出荷され、初期の結果が少しずつ入り、一部の化合物はウイルスを明確に失速させた。これらの最初の成功は、科学的にも士気にとっても重要だった。

9月までに、COVID Moonshot は遂にある化学物質が低用量で Mpro 酵素活性を阻害し、ウイルス増殖もブロックすることを発見した。それ以来、過去9か月間、プロジェクトは医薬品化学でおなじみの領域に入った。化合物の設計を微調整してテストし、初期のリード分子を最適化して、薬物のように振る舞うようにしたのである。つまり、血液に入り、毒性を持たずにそこにとどまる。Mpro 酵素に対する効力は、抗ウイルス活性と同様に100倍向上していた³¹⁴。

第3相臨床試験の結果がでるまでは、このチャレンジが成功であったか否かの判断はできない。

³¹⁴ The COVID Moonshot Consortium. Open Science Discovery of Oral Non-Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitor Therapeutics. Posted October 18, 2021.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.339317v2>

しかし、手弁当で集まった科学者の英知を結集すればわずか1年半でリードの発見に至り得ることが示されたのは大きい。その背景には「世界中の人々に安価な新型コロナに対する飲み薬を届ける」という公共善の目標があったからこそ成し得たプロジェクトであった。2020年の3月から特許を取得せず誰でも製造できるという当初の目標が達成されれば、グーグルが情報検索を世界に無料で提供したように、創薬の領域に大きなインパクトをもたらすであろう。

百億個の薬物の候補となり得る化合物があったとしても、薬として世の中にできるものは僅かではない。これらを1施設でスクリーニングするには3000年かかる³¹⁵。そこでV-SYNTHES (virtual synthon hierarchical enumeration screening)が開発された。コンピュータによるバーチャルシステムを使って化合物とターゲット部分の立体構造から両者の接着度を解析して110億個の化合物から100個以内の候補に絞り込み、次のステップに移行することができた³¹⁶。

第3節 オペレーション・ワープ・スピード（米国）

1. ラジーブ・ヴェンカヤ先生³¹⁷のインタビューより（2021年1月14日）

ラジーブ・ヴェンカヤ先生へのインタビューの際、私は「新型コロナのパンデミックより感染力、致死率の面でより困難なパンデミックが発生しても、数か月や100日以内など、早期にワクチンや治療薬を開発するためにはどうしたらよいのでしょうか？」と尋ねた。それに対する回答は「オペレーション・ワープ・スピード（OPW）が完璧なケースとなります。日本でもこれを実行できますか？もしもできないのなら、何故できないのか？どこを変えればできるようになるのか？それは企業と政府の関係かもしれないし、政府の投資のやり方かもしれないし、投資した際、最後の1ドルの使い道まで報告させる官僚主義の是正かもしれないし、OPWを実施できない理由はあらゆるレイヤーに潜んでいます。そのような理由からOPWをケースとして徹底的に深掘することをお勧めします」だった。

2. 米国のパンデミック準備計画のきっかけ

<マイケル・ルイス著「最悪の予感」第3章 パンデミックを憂う人>

じつは、米国にはパンデミック対策の計画が存在していた。最初の草稿は2005年10月、ラジーブ・ヴェンカヤという人物が書き上げた。…大統領が待っているのだ。

米国がパンデミック対策に初めて乗り出したといえるこの経緯のきっかけは、同年の夏、ジョ

³¹⁵ Deane C, Mokaya M. A virtual drug-screening approach to conquer huge chemical libraries. Nature. 2021 Dec 15. doi: 10.1038/d41586-021-03682-1.

³¹⁶ Sadybekov AA, Sadybekov AV, Liu Y, et al. Synthon-based ligand discovery in virtual libraries of over 11 billion compounds. Nature. 2021 Dec 15. doi: 10.1038/s41586-021-04220-9.

³¹⁷ https://en.everybodywiki.com/Raj_eev_Venkayya

ージ・W・ブッシュ大統領が一冊の本を読んだことにある。…

ジョン・バリー著「グレート・インフルエンザ」。世界では、異常なほど恐ろしい出来事が起こる可能性があり、実際に起こる。そういう現実を最も頻繁に人々に思い知らせたのが、現代の大統領の中では JW ブッシュだろう。在任中、米国本土への史上最悪の攻撃と、国内では過去 100 年のうち最悪の自然災害が発生した。ブッシュは、2005 年のハリケーン・カトリーナの災害対策に頭を悩ませながら、日々の執務をこなしているころ、1918 年に流行したスペイン風邪について書かれた前述の本を手にした。1 年半のあいだに世界各国で 4000 万人から 6000 万人の死者がでたパンデミックだが著者のバリーは、米国国内で 2005 年に発生すれば 150 万人が死ぬ計算になる。この本に描かれているような事態がふたたび起こったら、米国人の生活はきわめて異様なかたちに歪められ、永遠に変化してしまうであろう。

保健福祉省の長官に就任したばかりのマイク・レビットの側近、スチュアート・サイモンソンが、レビットに「グレート・インフルエンザ」を手渡してこう言っただろう。「もしパンデミックが起きたら 9・11 並みの一大事になって、報告書ではあなたが悪者として指名されると思います。これを読んだ方がいいですよ」。レビットは読了後、追加で 50 冊取り寄せて、重要な箇所にしるしを付け、うち 1 冊をブッシュ大統領に渡した。

「あれはターニングポイント」とサイモンは指摘する。「あの時点まで、こういった問題の対策費はゼロでした。みんな『なあに、ただのインフルエンザだろ』と軽く受け流していたのです。

夏休みを終えてホワイトハウスに戻ったブッシュは、わが国のパンデミック対策の戦略はどうなっているのか？と疑問を呈した。2005 年 10 月 14 日、ホワイトハウスで行われた会議に招かれたひとりが、ラジーブ・ヴェンカヤだった。… 「最初の 1 週間は徒労に終わりました。頭の切れる人たちが、意見を統一しようとしていたからです。戦略というのは、共同作業では書けません。」… ラジーブが 1 人で書き上げた草稿が Bio Sens, Bio Watch, Bio Shield だった。

11 日後、ブッシュ大統領は 3 項目のパンデミック戦略に使う予算として 71 億ドルを計上し、議会の承認を得た。下院歳出委員会のメンバーの間では「グレート・インフルエンザ」は 70 億ドルの本と呼ばれた。

<3 つのプロジェクト : Bio Sens, Bio Watch, Bio Shield>

米国は炭疽菌郵便テロ (2001 年) を受け 3 つの戦略、すなわち Project Bioshield (生物剤を用いた攻撃に対する防衛のための医学的対抗措置の開発を加速するための HHS が中心となった取り組みで、具体的にはワクチン製造や治療法の新規開発を指す)、Project BioWatch (空気回収・フィルタリング装置を全米特定箇所において、空気中の炭疽菌などのテロ関連微生物を 24 時間 365 日監視する DHS の取り組みで、具体的には空中散布されたバイオテロエージェントの検出など)、Project BioSense (通常の疾病監視よりも早期かつ自動的にアウトブレイクを検知する能力を高める CDC が中心となった取り組みで、救急患者の情報から公衆衛生上の緊急事態 [public health emergency] を早期に把握する) を 2005 年より始動させた。この原案を考えたのが Dr. ラ

ジーブ・ヴェンカヤ³¹⁸であった。

しかし、新型コロナのパンデミックにおいて最も有効に機能したのは Project Bioshield である。立ち上げ当初は、バイオテロ攻撃に対する防衛のための薬剤やワクチンの開発を加速するための国家的取り組みであった。翌年の 2006 年、生物医学先端研究開発局 (BARDA) の設置につながった。さらに 2009 年の新型インフルエンザ、2012 年 MERS、2013 年から 2016 年にかけてのエボラ出血熱、2015 年のジカ熱などのパンデミックが次々と発生した。この間 BARDA は製薬企業と Public-private partnership を熟成させていった。最初はバイオテロを念頭に発案されたバイオシールドであったが、自然の感染症パンデミックが頻発したことから、こちらにも大きく軸足をシフトする形となり、2018 年の米国生物兵器防衛戦略策定につながった。そして、生物医学先端研究開発局 (BARDA) が核となり保健社会福祉省 (HHS) と国防総省 (DOD) が協力して Operation Warp Speed (OWS) として花開いた。米国同時多発テロを教訓として 20 年かけて進化させ続けてきた Project Bioshield という戦略があったからこそ、1 年という光のような速さで新型コロナに対するワクチンを社会実装し得た。決して一朝一夕にできたわけではない。

3. Project BioShield (保険福祉省 : HHS)³¹⁹

バイオテロに対する防衛のための医学的対抗措置、具体的にはワクチン製造や治療薬の新規開発を加速するための国家的取り組みとしてはじまった。

2013 年から 2016 年まで西アフリカにおいて過去最大規模のエボラ出血熱エピソードが発生した。このような公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency: PHE) が米国内あるいは世界で発生すれば、何千もの米国民の命が失われるかもしれず、また人々の不安をひきおこし、渡航や貿易が制限される。米国内に感染が拡大せずとも世界はつながっていることを考えれば決して対岸の火事ではない。米国トランプ大統領は 9 月 18 日、政府による生物兵器防衛を強化するために、連邦 15 省庁と諜報機関 16 機関との調整を改善する戦略を、大統領覚書と報告書「2018 年米国生物兵器防衛戦略 (National Biodefense Strategy 2018)」を通して発表した³²⁰。

「対岸の火事」に学んだ米国は、BioShield の適応範囲をバイオテロだけではなく、毒性の強い病原体のリーク、自然発生の新興再興感染症にまで拡大したのである。「感染症有事」のシステムがあったからこそ、2018 年コンゴ民主共和国におけるエボラ出血熱エピソード、および新型コロナパンデミックが発生しても躊躇なく初動をきれた。前者においては、700 人のエボラ患者を対象とした本格的ランダム化臨床試験を実施し、新規に開発された抗体薬が死亡率を下げることを証明した³²¹。また、後者においては 2020 年の 1 月という武漢のアウトブレイクがパンデミ

³¹⁸ 現在武田薬品のグローバル・ワクチン・ビジネス・ユニットのプレジデントをしており過去、デング熱、ジカ熱、ノロウイルスのワクチン開発に関わった。

³¹⁹ https://en.wikipedia.org/wiki/Project_Bioshield_Act

³²⁰ Cohen J. Trump's biodefense plan aims to improve coordination across agencies. Science <https://www.sciencemag.org/news/2018/09/trump-s-biodefense-plan-aims-improve-coordination-across-agencies>

³²¹ Sabue Mulangu S, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N

ックとなり米国内に飛び火するか否かが不透明な時期から Operation Warp Speed (OWS)を開始し、通常ワクチンを開発し世の中に出すのに 10 年かかると言われているところを 1 年以内に複数のワクチン新規開発に成功したのである。

アフリカにおける 2 回のエボラ・エンデミックは米国に飛び火はしていない（米国内でヒトからヒトに感染拡大していない）。OWS を発動した 2020 年 1 月、武漢に滞在歴のある中華系 35 歳男性が新型コロナ米国初発例として報告された段階で³²²、誰も米国内でその後 2 年で 80 万人の新型コロナによる死亡例がでるとは想像さえしていなかったはずだ。つまり米国は「対岸の火事」であっても国際保健上の緊急事態（global health emergency）が想定されれば BioShield を発動させたのである。「利他」とは通常個人に対して使われる。しかし、世界の利益を優先するという点で米国は正に利他的な国といえるかもしれない。

とは言っても、米国は今まで順風満帆にきたわけではない。ワクチンを全国民に接種するプログラムを立ち上げ失敗に終わった苦い経験が 2 つあった。

1 つは 1976 年、新型インフルエンザに対するワクチンを国民全員に接種しようとして結局このプロジェクトは中止となった（補足 2 「新型インフルエンザパンデミックを予感したとき」を参照）。その年のシーズンが終わるまでに、104 人がワクチンの副作用として訴訟を起こし、その費用として 11 億円がかかったといわれている。しかし、誰も新型の豚インフルエンザで死亡しなかった。

もう 1 つは天然痘ワクチン騒動である。炭疽菌郵便テロがあったのだから、天然痘が、例えば本人が自ら罹患して感染を広げるといったバイオテロがあり得るのではないかという懸念から天然痘ワクチンを国民全員に実施するという試みが開始された。しかし、兵士を対象に天然痘ワクチン接種を実施したところ副作用の発生は想定範囲内であったが、医療従事者を中心とした一般 38,885 人を対象に実施したところ、特に皮膚疾患や免疫不全があると重篤な副反応を来しやすく、3 人が死亡した。ここで頓挫して立ち切れとなったまま、中止となった。

ところが、米国はそこで天然痘対策を断念したわけではなかった。1970 年代より通常の天然痘ワクチン（ACAM2000）の前に Modified Vaccinia Ankara (MVA) が使われていた。このウイルスはヒトの体内では増殖しない。副作用も少ないことが期待された。そこで韓国駐留の米国兵士 440 人を対象に、MVA を 2 回接種した後 ACAM2000 を 1 回接種する群と ACAM200 を 1 回接種する群にランダムに振り分ける非盲検の第Ⅲ相臨床試験が実施された³²³。前者の方が後者に比べ倍近い中和抗体の上昇をみた。しかしながら、注射部の発赤は前者で一切見られなかったが、後者では平均 76mm 発赤していた。このことは、天然痘ワクチン接種前に MVA ワクチンを 2 回接種しておけば、副作用のリスクをかなり少なく抑えられる可能性を示唆している。よって、万が一天然痘が世界のどこかで発生したとしても、米国は国民を守ることができるであろう。「転んでもただでは起き

Engl J Med 2019 Dec 12; 381(24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.

³²² Holshue ML, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020 Mar 5; 382(10): 929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.

³²³ Phillip R Pittman PR, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. N Engl J Med 2019 Nov 14; 381(20): 1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1817307.

ぬ」不屈の精神を米国は持っている。

日本においては、日本製の天然痘ワクチン（LC16m8）を自衛隊 1692 人に接種し、2 人に皮膚炎を認めたがいずれも軽症で自然軽快した³²⁴。しかし、米国の天然痘騒動を鑑みれば、日本でも自衛隊ではなく一般人に接種した場合、予想以上の副反応がでて、死亡例がでることも容易に想定される。

米国は 2019 年になっても尚天然痘対策を継続しているが、日本の天然痘対策は 2009 年で停止しているように見える。

2006 年より BARDA³²⁵ は米国保健福祉省（Department of Health and Human Services [HHS]）の一部局として発足した。米国国内に公衆衛生上の緊急事態（PHE）が生じることが予見される際に、必要なワクチン、医薬品、治療法などの開発、購入するための支援を行う機関である。米国国内外の研究機関、医薬品会社などへの資金提供、複数の研究機関の橋渡し役などを担う。

2015 年、A National Blueprint for Biodefense 委員会は「米国は自然に発生するもの、事故で発生する、故意に引き起こされる大規模な感染症エピソードに備えられていない」ことを指摘。33 の対応と 80 を超えるアクションを提案した。

4. 西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピソードが転換点だった

エボラ出血熱が初めて見つかったのは 1976 年のことで、8 割に達する高い致死率は世界を驚愕させた。エボラは飛沫ではなく接触で感染するため、患者のケアにあたった家族や医療スタッフなど濃厚接触者の間で広がった。

2013 年 12 月ギニアから始まったアウトブレイクは隣国のシエラレオネやリベリアに拡大、さらにはマリやナイジェリアにも発生し、セネガルにも孤発例をみた。およそ 29,000 人の感染者と 11,000 人の死亡者をだした。アフリカの都市部を襲ったことが大きなアウトブレイクにつながったと考えられた。2016 年にいったんは収束。

米国国立アレルギー感染症研究所(NIAID)は Mapp Biopharma の開発した 3 種のモノクローナル抗体が混ざったエボラ出血熱に対する治療薬(ZMapp)のランダム化臨床試験を 2015 年 3 月より開始した。ZMapp+標準治療に振り分けられた 36 人中 8 人が死亡（22%）したのに対して、標準治療しか実施しなかった 35 人では 13 人が死亡（37%）した。死亡率を 40%も抑えていたが、試験参加人数が少なく統計学的有意差を検知できなかった。研究計画段階ではそれぞれの群で 100 人、合計 200 人を試験に組み込む予定であったが、エピソードが収束に向かったため、十分な患者数を集めることができなかったと excuse している。

2013 年から 2016 年にかけて西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピソードにおいて、ZMapp 試験を含む多くの小さな研究や試験が実施された。しかし、そのほとんどで結論を得ることはで

³²⁴ Saito T, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA 2009 Mar 11; 301(10):1025-33. doi: 10.1001/jama.2009.289.

³²⁵ 米国生物医学先端研究開発局 Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)

きなかったのである。そこで米国科学アカデミーは「(十分な人数を対象とした) ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。

これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。この声明が医学会に広く受け入れられ、2018年から2020年にコンゴ民主共和国で発生したエボラ出血熱アウトブレイクの際には、673人を対象にしたランダム化臨床試験が実施され抗体薬が有効であることが報告された³²⁶。

5. 2018年米国生物兵器防衛戦略³²⁷

トランプ大統領は9月18日、米国政府による生物兵器防衛を強化するために、連邦15省庁と諜報機関16機関との調整を改善する戦略を、大統領覚書と報告書「2018年米国生物兵器防衛戦略(National Biodefense Strategy 2018)」を通して発表した。これによると、国家安全保障会議(National Security Council)が生物兵器防衛政策を監督し、厚生省(Department of Health and Human Services: HHS)が実行を主導する。また、厚生長官が閣僚級運営委員会を監督し、毎年、同戦略の見直しを行うことになる。運営委員会は、生物兵器防衛に関連する全省庁にアンケート調査を行い、早ければ2020年度から予算要求を行う予定。今回の新型コロナにちょうど間に合った形だ。

背景：新興再興感染症脅威あるいはバイオテロのリスクを管理することは、米国の重大な利益となる。今日の相互依存する世界においては、一旦感染症アウトブレイクやバイオテロが発生すると、何千人もの米国人の生活に重大な悪影響を引き起こし、旅行や貿易を制限する可能性がある。

ビジョン：米国は自然、偶発的、または意図的な感染症の脅威に対し、積極的かつ効果的に防止し、準備し、対応し、回復し、リスクを軽減する。

目的：この国家生物防衛戦略は、新興再興感染症の脅威から米国人を守るため、はじめて政府全体を通して実行される。国家安全保障大統領覚書(NSPM)-14で、新興再興感染症脅威に対して、

³²⁶ PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med* 2016 Oct 13; 375(15):1448-1456. doi: 10.1056/NEJMoa1604330. 2018年、コンゴ民主共和国ではじまったアウトブレイクも非常に大きなものへと発展した。ZMappのランダム化臨床試験では十分な患者数を集めることができずに結論を導き出すことができなかった。そこで、今度は約10倍の725人を対象とすることにした。しかし中間解析の結果、673人で登録終了となった。4つのグループにランダムに振り分けられたが、ZMapp群では169人中84人(49.7%)が死亡、レムデシビル群では175人中93人(53.1%)が死亡、エボラ回復患者から樹立アウトブレイク発生中であってもランダム化臨床試験を実施し得ることが証明されたのだ。したモノクローナル抗体(Mab114)群では174人中61人(35.1%)が死亡、3種のモノクローナル抗体カクテル(REGN-EB3)群では155人中52人(33.5%)が死亡した。Mab114およびREGN-EB3はZMapp群に比べて明らかに死亡率抑制効果があることが示された。

³²⁷ file:///C:/Users/Mitsuyoshi%20Urashima/Downloads/815921.pdf

国際パートナー、産業界、アカデミア、非政府組織（NGO）、民間企業とともに生物防御の面で協調し、より効果的に評価、予防、検知、準備、対応、回復する活動を管理する。

使命：生物学的事件が発生している間、連邦政府の使命は人命救助、病気で苦しむ人を減らし、財産と環境を守り、病気の蔓延を抑制し、身体的、感情的、環境的、経済的ダメージを克服できるよう地域の取り組みを支援する。

自然に発生する生物学的脅威：感染症の脅威は国境とは無関係である。都市化、生息地への侵入、そして移動の増加と高速化、そして弱い医療体制と相まって、感染症が世界中に急速に広がる可能性が高まっている。薬剤耐性、新興感染症、およびかつて地理的に限定されていた感染症の復活と蔓延は、対応能力を凌駕し、アウトブレイクの制御を困難にする。新興再興感染症のアウトブレイク-世界の最も離れた場所であっても-海や大陸をまたいで急速に広がり、米国の人々とその健康、安全、繁栄に直接影響を与える可能性がある。

故意および偶発的な生物学的脅威：生物兵器またはその使用、国家または非国家によるその拡散は、複数の国々は秘密裡に生物兵器を開発し、テロリストグループは、多くの生物兵器の取得を目指してきた。世界の国々において、病原体はバイオセキュリティ対策が適切ではない研究所に保管されており、テロを起こしたい輩によって奪取される可能性がある場所にある。同様に、いくつかの研究所は実験室で研究者への感染や病原体が誤って環境中に放出された場合に、適切な封じ込め対策またはバイオセーフティ計画を持っていない。感染微生物はどこにでも存在し、自己増殖することができる。病原体は世界中で発見されている-環境、動物、貯水池、人間、および実験室。自然に発生するアウトブレイクは、公衆衛生上の危機を招くだけでなく、感染流行中に保管される何千もの臨床サンプルも危険である。何故なら、適切に安全管理が行われなければ、生物兵器として使われ得るからである。

生物学的リスク管理：新興再興感染症のリスク管理には、そのリスクの理解と評価が必要である。米国、海外、どこで発生しようと、それらに対して準備、防止、対応のための措置を講じる。また、リスクはグローバルであるという認識を国際的に共有することが必要である。生物学的脅威が起こるかどうかの問題ではなく、いつ起こるかの問題である。

仮説：進化する生物学的脅威を俯瞰するには、包括的なアプローチが必要であり、米国は次の原則を認識している。

生物学的脅威は続いている。歴史を通して病原体は新たに出現し拡大してきた。都市化が進み、旅行者が増え、住環境が変化することで、新しい感染症が発生するリスクが増大している。これとは別に、一部の国やテロリストグループは生物兵器を追い求める。ライフサイエンスの進歩

は、そのような兵器への技術的ハードルを減らし、バイオテロを実行し得るスキルを持つ人の数を増やす。

生物学的脅威は複数の原因から発生する。米国のバイオフィェンスはバイオテロに対抗するだけでなく、新興再興感染症、研究室などの事故により漏れてしまうも範疇とする。

6. そしてオペレーション・ワープ・スピード (OWS)

日本で Operation Warp Speed (OWS)を実施し得るか？もしもできないとしたらそれは何故なのか？そこに日本の課題がみえてくるはずだ。

<概要>

「新型コロナに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021年1月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3億回分を生産し、接種を開始する。」という明確なミッションを掲げ、2020年1月には計画、4月20日には公開され、5月15日には公式発表が成された。以下の方針が打ち出された。

- ✓ HHS、DOD、他の政府機関が協力してパンデミックを封じ込めるためワクチンと治療薬を米国人に届ける
- ✓ 科学に基づいて意思決定する。ワープスピードといっても決して Cutting corner ということではない。
- ✓ ワクチンや治療薬を大量生産できるように助ける。シリンジや針も含めてである。
- ✓ 軍は民間企業と協力して製薬会社の工場から地域に届けられるロジ面で協力する。
- ✓ 全米国・アプローチ
製薬会社、アカデミア、サイエンス、透明性

掛け声だけではない。以下の表に示したように、武漢に感染症が留まっている2020年1月の段階から、ワクチンや治療薬を開発できそうな製薬大手に十分な開発費用を注ぎ込んだ。ファイザーは世界一の製薬企業であり、開発費用は自前で投資している。また米国内だけではなく、アストラゼネカやグラクソスミスクラインという英国の優良製薬企業にまでも開発投資を行っている。自国で開発できないリスクもあるとも考えたであろうし、国際保健上の緊急事態であれば自国と他国を区別している余裕はないはずである。そして、開発費だけではなく、大量生産するための製造費、運搬費、針やピストンなどのワクチン接種に必要な備品に至るまで予算が分配された。その費用は日本がAMEDで支援しているレベルと桁が違う(表1)。

表1. ワクチン、薬物開発、製造、流通、付属機器類の財政支援 (OWS)

対象企業	対象	金額	時期
Johnson & Johnson (Janssen) (米)	Vaccine開発 Vaccine製造・流通	\$456 million \$1 billion	March 30, 2020 August 5, 2020
Moderna (米)	Vaccine開発 Vaccine製造・流通	\$483 million \$472 million (追加) \$1.5 billion ⇒\$3.2 billion (増額)	April 16, 2020 July 26, 2020 August 11, 2020 December 11, 2020
AstraZeneca (英)	Vaccine開発 (購入含む)	\$1.2 billion	May 21, 2020
Regeneron (米)	治療薬製造・流通	\$450 million	July 7, 2020
Novavax (米)	Vaccine製造・流通	\$1.6 billion	July 7, 2020
Pfizer (米)	Vaccine製造・流通	\$1.95 billion	July 22, 2020
GlaxoSmithKline (英)	Vaccine開発	\$2 billion	July 31, 2020
AstraZeneca (英)	治療薬製造・流通	N.A. (政府が無償で供給する旨のみの言及。企業に対する金銭的サポートの記載なし)	October 9, 2020
Eli Lilly and Company (米)	治療薬購入	\$375 million	, 2020

Vaccine、治療薬の製造所による製造・供給へのFunding (製薬企業との上記契約にも製造・供給へのFundingは含まれているので、それ以外)

対象企業	対象	金額	時期
Emergent BioSolutions (米)	Vaccine・治療薬製造	\$628 million	June 1, 2020
Texas A&M University (米) and FUJIFILM (日)	Vaccine製造	\$265 million	July 27, 2020
Grand River Aseptic Manufacturing Inc. (米)	Vaccine・治療薬製造 (無菌製剤)	\$160 million	August 4, 2020
Cytiva (米)	Vaccine製造に必須の製品の製造	\$31 million	October 13, 2020

Vaccine、治療薬の供給

対象企業	対象	金額	時期
ApiJect (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$138 million	May 12, 2020
Corning (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$204 million	June 11, 2020
SiO2 Materials Science (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$143 million	June 11, 2020

総額\$18 Billion (約 2 兆円) を費やしたが、有言実行で最初のワクチンが12月11日に FDA の承認を受けた³²⁸。8 カ月というまさにワープスピードで成し遂げたのである。しかも発症予防効果は 95% と非常に高く、新型コロナに罹患した場合の合併症リスクと比較すればワクチン副作用リスクよりベネフィットが上回る。承認前から大量生産体制に入り、12月より米英で接種開始。やがて日本も含め世界中に配布された。

2019 年 12 月 31 日：武漢から WHO にアウトブレイク発生の報告

2020 年 1 月 7 日：中国の研究チームは新形コロナのゲノム解析に成功

2020 年 2 月 4 日：公衆衛生上の緊急事態宣言

2020 年 3 月 24 日：緊急使用許可 (EUA)

2020 年 1 月 XX 日：オペレーション・ワープ・スピードを計画

2020 年 4 月 20 日：上記を公表

2020 年 5 月 15 日：上記実施開始

2020 年 12 月 11 日：Pfizer-BioNTech-EUA

2020 年 12 月 18 日：Moderna-EUA

2021 年 2 月 27 日：Janssen-EUA

<Mission Impossible：実行不可能なことを可能にする>

「新型コロナに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021 年 1 月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3 億回分を生産し、接種を開始する。」という不可能とも思える (Mission Impossible)、あるいは相当背伸びしないと達成できないような目標を打ち立てた。また、「2021 年 1 月までに 3 億回分を生産する」といった具体的数値を入れれば、このオペレーションが成功したのか失敗したのかは誰の目にも明白となる。パンデミック対応に関与する政府内部署、製薬会社等の民間企業、研究機関は極めて多岐に及ぶ。対応に参画するモチベーションや興味のベクトルが異なると難題を克服することはできない。新型コロナのパンデミックという世界が直面する危機感に上乗せして不退転の目標を掲げることで、参画する人々のモチベーションを 1 点に集約し、競争ではなく、その目標に向かっての連帯や協調、シナジーを生むことができる。

1962 年、ケネディ大統領は「1960 年代が終わる前に月面に人類を着陸させ、無事に地球に帰還させる」と宣言した。前年にはソビエト連邦のガガーリンが史上初めて宇宙にでて帰還したという危機感が大統領をもってそう言わせたのかもしれない。しかし、1969 年 7 月 20 日、実際に人類は月面に降り立つことができた。1961~1969 年、何千もの政府関係者が \$28 Billion (インフレ調整済) を費やして成し遂げた。このことで大勢の命が救われたわけではないが、航空宇宙に関する技術が飛躍的に進歩した。

³²⁸ Dec 11, 2020: Pfizer-BioNTech, Dec 18, 2020: Moderna, Feb 27, 2021: Janssen

1930年代、ドイツの核兵器開発という危機感から1939年に「世界で最初に核爆弾を開発する」という目標を掲げマンハッタン計画は始動した。そして1945年、広島と長崎に原爆が投下された。1939～1945年、多くの科学者を含む13万人が関与し\$23 Billion（インフレ調整済）を費やして成し遂げた。日本は被爆国となって大勢の犠牲者をだしたわけだが、米国側からすると戦争を終結させるのに役立ったと語られている。

このように何千何万という人々を共通の困難に立ち向かわせるためには実行不可能：Mission Impossibleと思われる、しかしそれを達成した暁には大きな国益や世界の利益につながり、そのプロジェクトには誇りをもって参加できる、誰にでも理解しやすい数値目標もタイトル盛り込んだ明白な目標を立てることが重要である。実際G7は「100 days mission」と銘打って、パンデミックが発生してもそのインパクトを減ずることができるように100日以内に診断、治療、ワクチンを開発することを目標に掲げた。

<Accountability：説明責任>

ResponsibilityもAccountabilityも日本では「責任」と訳される。しかし、2つの単語には大きな違いがある。前者はこれから起こる出来事に対する責任であり、後者は既に起こったことに対する責任である。Responsibilityは複数や組織でシェアできるが、Accountabilityはシェアできず1人が負う責任である。さらにAccountabilityには、「とった行動について説明することができること」という意味も負荷される。

日本のやり方は、「責任」を決して個人に落とし込まず、「部門、部署、チーム」といった人格を持たず「責任所在が曖昧な組織」に紐付けることが多いためResponsibility型という³²⁹。ただし、目標を達成できなかったとき、日本のやり方では、「なぜ、こういうことが起きたのか？これに対して誰が責任を取るのか？」という「accountability」が不明となる。経緯を誰も説明できなければ、原因究明もできないし教訓を得ることもできない。そして、同様の失敗を繰り返す。

OWSの要はBARDAであった。政府と製薬企業の橋渡しをしていたからである。OWSが公開された2日後の4月22日、BARDA長官のRick Bright氏は他部署に左遷された。彼はトランプ大統領がマラリアの治療薬であるクロロキンを予防内服しているのに対して「政治的根回しで候補に挙がった危険な薬剤に投資する気はない」と批判したためであろう。ブライト氏の後は30年グラクソスミスクライン株式会社に身を置き5つのワクチン開発を手掛けた経験があるMoncef Slaoui氏が引き継いだ（指名当時モデルナ社は役員）。よってOWSはGSKに由来する。上記時系列とブライト氏の発言から考えると、BARDAの投資を根回しや資本規模によるのではなく、Core Competency（競合他社には真似できない中核的能力）に基づき採用が絞り込まれた。

Core Competencyには以下の具体的な選択基準が用いられた。

³²⁹ 日本語にはない「Responsibility」と「Accountability」の違いとは？

<https://hisami-ohshiba.medium.com/%E6%97%A5%E6%9C%AC%E8%AA%9E%E3%81%AB%E3%81%AF%E3%81%AA%E3%81%84-responsibility-%E3%81%A8-accountability-%E3%81%AE%E9%81%95%E3%81%84%E3%81%A8%E3%81%AF-281588844865>

- ① 候補者は、安全性と有効性を裏付ける前臨床ないし臨床データを持っている。
- ② 候補者は、大規模第3相臨床試験に7月から11月の間に入れることができ、感染が継続すると仮定して、2020年末か2021年前半までに予防効果に関する結果を出すことができる。
- ③ 候補者は、迅速かつ効果的な製造を可能にするワクチンプラットフォーム技術に基づいている必要があり、開発者は、2021年半ばまでに1億回以上の用量を確実に生産するために必要な産業プロセスのスケラビリティ、歩留まり、および一貫性を実証する必要があった。大量生産できるあてがある。
- ④ 候補者は、OWSが安全で効果的なワクチンを生み出す可能性が最も高いと信じている4つのワクチンプラットフォーム技術の1つを使用する必要がある：mRNA プラットフォーム、複製欠損ライブベクタープラットフォーム、組換えサブユニットアジュバントタンパク質プラットフォーム、または弱毒化複製 ライブベクタープラットフォーム。

その結果、最初125のワクチン候補が投資の対象となったが、次に14のワクチン候補に減じられ、最終的にはModerna, Pfizer-BioNTech, Merck, Johnson & Johnson-Janssen, AstraZeneca-Oxfordの5つのワクチン候補に絞られた。あとになって何故この5つの企業が投資を受けたのかを問われても説明責任を果たすことができるであろう。そしてメルク(ウイルスベクターと生ワクチンの開発を試みたが不成功に終わった)以外の製薬企業は皆、新型コロナに有効で安全なワクチンを開発できた。

<Portfolio: ワクチンモダリティの組合せ>

mRNA やアデノウイルスベクター、組み換え蛋白を用いたワクチンは大量生産しやすいメリットはあるものの歴史が浅く、開発に失敗する可能性がある。そのため古典的な弱毒化生ワクチンも候補に挙がっていた。このように開発できないリスクを分散するため、4つのモダリティを挙げた点はポートフォリオ戦略ともとれる。逆に、1種類のワクチン開発にのみ期待を託して投資して失敗した場合、また1からやり直しとなってしまう。企業間の競争は新しい技術開発の大きなモチベーションになる。しかし、ことコロナのワクチン・治療薬開発に関しては強調の精神が生まれていた。これは不可能なものを可能にする

<Flexibility: 柔軟性>

2020年2月4日、米国は公衆衛生上緊急事態(Public Health Emergency [PHE])を宣言した。そのことにより、同年3月24日には緊急使用許可(Emergency Use Authorization [EUA])を宣言して、科学的エビデンスが示されればいつでも使用を許可できる体制をとった。使用許可であるので、あとで取り消すこともできる。一方、日本の場合、PHEを宣言することも無かった。また日本にはEUAの制度がなく、特例承認で対応したため、一度承認してしまうとなかなか承認を取り消すことができない。

ワクチンは健康な人に投与されるため、疾病をもつ人に使う治療薬とは異なり効果と安全性に

より注意が払われる。ワクチン開発の成功率は治療薬より低い。例えば1995年から2014年までの20年で第2相試験に進んだワクチン候補のうち承認を受けたものは僅か1つである。メルクの子宮頸がんワクチンは実験研究からFDAの承認を得るまで15年を要した。

治療薬と同様にワクチン開発も動物実験の前臨床、人に投与した場合の安全性をみる第1相臨床試験、用量を低、中、高用量などで比較し、効果、安全性から用量を決める第2相臨床試験、その感染症の発症や重症化を予防できるか否かを科学的に検証する第3相試験、被験者と効果判定をする医師がどちらの振り分け群かを判らないようにする二重盲検ランダム化プラセボ比較試験を実施して科学的エビデンスを得る。その結果をFDAやPMDAのような政府機関が承認するか否かを審査する。承認が得られてから大量生産をして市販することになる。このように平時にはシークエンシャルに1つ1つのプロセスをステップバイステップで進めるのが一般的である。もしも承認を得られないまま大量生産して、承認が得られなければ製薬企業の負担リスクとなる。そのため1つ1つのプロセスを完了してから次のプロセスに進むため、薬剤で数年から10年、ワクチンであれば10年以上の時間を要する。

そこで考えられる方策として、思い通りの結果がでずに途中で打ち切りとなった場合にもその費用を国が負担するde-riskの仕組みである。そのことでシークエンシャルに実施すべきプロセスをオーバーラップさせながらパラレルにこなすことで時間をかなり圧縮できる。まず第1相試験と第2相試験を同時に実施する、しかもその効果は中和抗体の上昇などで判定することができる。また、第3相試験の中間解析の結果で有意差がつけば申請して使用許可がでるようにすれば、そこから工場を建設し大量生産に入ることができる。実際、FDAはワクチンや薬物についてこのような形で使用の許可をだした。

どこの国でも公的資金を投入したプロジェクトや許認可制では硬直したシステムに従うため時間を要することが多い。以上のようなフレキシビリティを持たせるためにはまず平時ではなく公衆衛生上緊急事態にあることを宣言し、細かな予算の使い道を気にするのではなく、失敗を許容しながらも、複数の中から1つでも有効なワクチンや薬剤が開発されれば良しとする度量の広さが必要である。

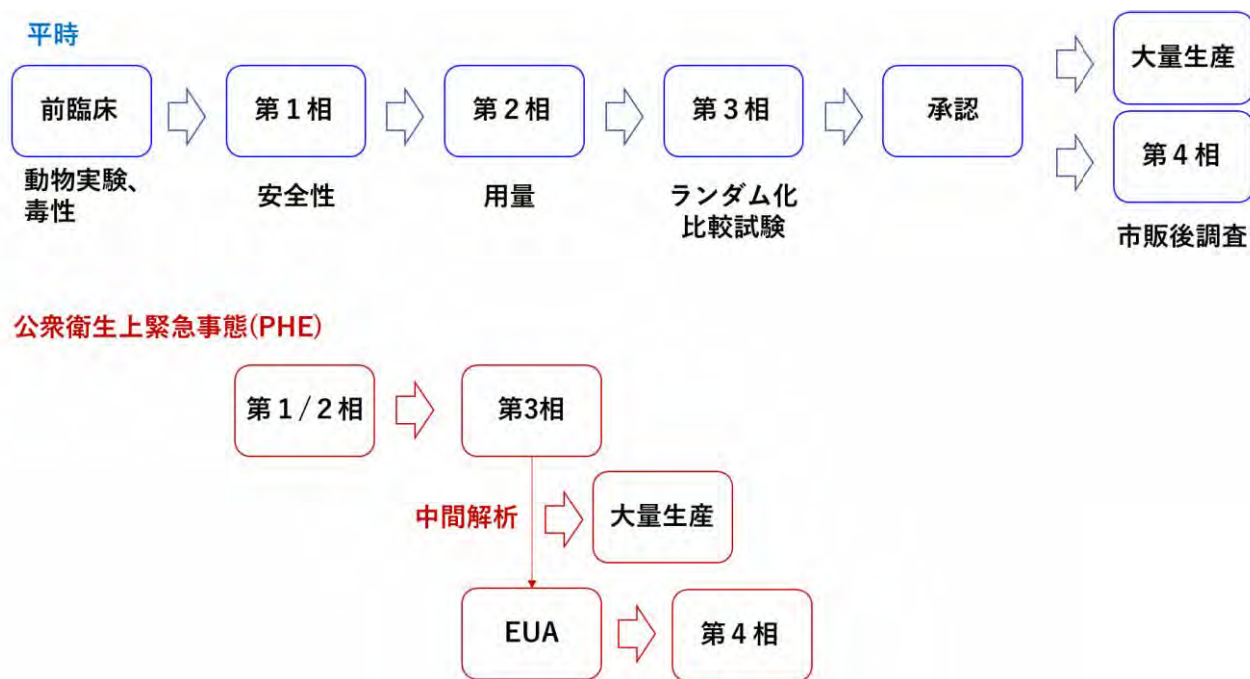


図1. 平時はシークエンシャルである開発過程を有事にはパラレルに変え時間を節約する。失敗のリスクは政府が負う。

しかし、科学的エビデンスがでた場合、特許収入をどう設定するのか、値段、特に発展途上国に配布する際、いくらにするのが適切かなどの点は事前につめておく必要がある。2020年中旬までに mRNA に関する特許の半分をモデルナ、BioNTech, CureVac, GSK が持っていた。そのような問題があるのでファイザー・BioNTech は研究開発費を受け取らなかった。Oxford 大学は AstraZeneca に public health emergency が発令している間はロイヤルティ無しでワクチン製造のライセンスを提供し、逆に CEPI, SII, GAVI などにワクチンを利益なしに提供した。

最初、米国やヨーロッパはワクチン技術の特許権を放棄することに反対していた。しかし、ライセンスを行使することで、発展途上国に工場を作ることができず、人々がワクチン接種を受ける機会を奪ってしまう。このことがパンデミックを長引かせ、変異株を生む土壌に繋がり、パンデミックが収束し難くなる。このような非難を受け、バイデン政権は彼らの主張を取り下げた。

第4節 臨床研究ネットワーク（英国）

1. 医師主導型の大規模非盲検ランダム化パラレル比較試験

NIHR 臨床研究ネットワークのメディカルディレクターであるニック・ルモワン：Nick Lemoine 教授から英国の臨床研究ネットワークについてインタビューを行った（6を参照）。

英国オックスフォード大学の研究チーム RECOVERY は大規模なランダム化臨床試験を複数並行して3月には開始し、5月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステロイドが30%以上減らす」ことを発表した³³⁰。ステロイド剤はどこの国の病院の薬品棚にもある古典的で安価な薬剤であり、注射だけではなく、経口薬もある。この科学的エビデンスは世界中の大勢の命を救った。同じく英国、インペリアル・カレッジの研究チーム REMAP-CAP は「抗インターロイキン6受容体薬がICUに入院する重症患者の死亡率を軽減する」ことをランダム化比較試験で証明した³³¹。PEINCEPLE 試験では吸入ステロイドが症状改善までに必要な日数を短縮することを示した³³²。さらにオックスフォード/アストラゼネカワクチンの効果を早期に検証し、世界の新型コロナ患者発生を予防した。平時より全英国規模でランダム化臨床試験を実施し得る臨床試験ネットワークを構築していた。一方、アビガンの臨床試験を100人前後で実施したが、未だに有効性を証明できていない。

2. 医師主導型臨床試験の英米比較

英国の新型コロナによる死者数は2022年1月25日時点で15万人を超えている。人口比で見ると米国と同程度の死亡率である。しかし英国は新型コロナで医療現場は混乱する中、科学の王道あるランダム化臨床試験 (randomized clinical trial [RCT]) 1アーム数千人、全体で1万人を超える規模でやり切り、今も継続している。特にデキサメタゾンというどこの国、どこの病院にも置いてあるステロイド剤を低用量10日間使用することにより人工呼吸器を必要とする重症患者の死亡率を30%以上減ずることを証明した。英国では175の病院 (NHS) と、11,500人を超える患者がリカバリー試験に参加した (2021年2月時点で37,000人を超えた)。この人数は、この時期の英国における新型コロナ患者の15%に該当する。

これは米国も成し得なかったことである。決して米国医学界が努力を怠ったわけではない。多くの多施設共同研究がすぐさま研究計画書を作成し、研究費を獲得し、倫理委員会の承認を得て患者登録を開始した。研究費は Operation Warp Speed, NIH, Patient-Centered Outcomes Research Institute, BARDA だけではなく、多くの財団や製薬企業も独自の臨床試験や医師主導型の臨床試験を支援した。さらに FDA や施設審査委員会は審査時間を短縮するなど便宜をはかった。

ところが莫大な費用が投じられたにも拘らず成果を出すことはできなかった。研究費を獲得す

³³⁰ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

³³¹ REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22; 384(16): 1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.

³³² Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021 Sep 4; 398(10303): 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.

るためには市場経済と同様に競争原理が働く。研究者は研究費を獲得できるように自らのアイデア、名声や経験を研究費配分側に宣伝する。国全体の優先順位とは別にゼロサムゲームのように勝者と敗者ができてしまう。その結果、他の研究者が競争相手なので1つ1つの研究はこじんまりとしたものになってしまい、パワーに欠けるため力強い結論を導き出すことはできない。

一旦十分な研究費を獲得したとしても、主任研究者は研究協力者に1人でも多くの患者を登録してくれるように1人1人説得してまわらなくてはならない。さらに説得された研究協力者は医療現場で働く医師や看護師を説得してまわらなくてはならない。現場は患者をマネージするだけで精一杯なので、加えて業務が増えることにまず協力しないだろう。科学的エビデンス、この治療法が標準治療より優れているのかいないのか、さらに優れているとしたらどれくらいか？-これを明らかにすることに現場の医師も看護師も総論として賛同するであろう。しかし、いざ自分がエビデンスをだすために協力するかといえば別問題である。以上は米国を例に説明したが、日本でも大いにあてはまる現象だ。

この点唯一成功したのが英国だ。リカバリー試験の成果をみれば一目瞭然である。英国が成功した最も大きな要因は臨床研究を加速するシステムを既に持っていたことにある。10年以上前に国の臨床研究機関として National Institute for Health Research (NIHR)が2006年に創設されたことが大きい。NIHRは国の最大の臨床研究支援組織であり、研究プロジェクトに対して人材、施設、技術を提供することにより、研究が結果をだせるようにすることを使命とする。

英国では、合計100万人以上が180を超えるCOVID-19研究に参加した。これらのうち、100を超える研究がNIHRによって資金提供され、COVID-19研究に1億800万ポンド以上が使われた

333。

3. National Institute for Health Research (NIHR)

NIHRは、「National Health Service (NHS): 英国国民健康保健サービスは優れた世界クラスの施設で働き、患者と一般市民のニーズに焦点を当てた最先端の研究を実施する研究者個人をサポートし、健康研究システムを構築する」ために2006年に設立された。それ以来、NIHRはNHS内およびNHSの研究を変革し、健康と社会的ケアの研究環境をより広く形成するのに役立ってきた。NHS、大学、地方自治体、その他の研究資金提供者、患者、一般市民と協力して、人々の健康と福祉を改善し、経済成長を促進する世界をリードする健康と社会的ケアの研究に資金を提供し、社会実装し、人々に届けてきた。NIHRは英国保健省から資金提供を受けている。NIHRの仕事は、初期のトランスレーショナルリサーチ、臨床研究、および応用健康科学とソーシャルケアの研究に焦点を当てている。

NIHRはイングランドを中心としているが、スコットランド、ウェールズ、北アイルランドの権限委譲された政権とも緊密に協力している。また、低中所得国における応用健康科学研究の主要

³³³ UK COVID-19 research passes one million participants. <https://www.nihr.ac.uk/news/uk-covid-19-research-passes-one-million-participants/27215>

な資金提供者でもあり、主に英国政府からの英国の援助によって資金提供されている。

<管理システム>

NIHRの仕事は、①英国保健省（DHSC）の主任科学アドバイザーと、DHSCの科学・研究・エビデンス局のディレクターおよび上級管理チームによって監督されている。②DHSCは、6つの調整センターを配した多くのNHSトラスト、大学、ライフサイエンス組織と直接契約している。

- ✓ リーズ大学とセントトーマスのNHS財団トラストが主催するNIHR臨床研究ネットワーク調整センター。
- ✓ リーズ教育病院NHSトラストが主催するNIHRアカデミーエグゼクティブ。
- ✓ サウサンプトン大学が主催するNIHR評価、試験および研究調整センター。
- ✓ エンゲージメントと普及のためのNIHRセンター；NIHR中央試運転施設；そして、NIHRの臨床研究インフラストラクチャオフィス

②調整センターが責任をもって、NIHRの日常業務をこなしている。③センター長は、NIHRのセンターエグゼクティブボード（CEB）に所属する。このボードには、NIHRコミュニケーションディレクター、NIHR最高デジタル責任者、およびNIHRパブリックボイスディレクターも含まれる。CEBは、NIHR全体の特定のイニシアチブおよびプロジェクトの意思決定機関である。CEBのメンバーは、DHSCの科学・研究・エビデンス局のディレクターおよび上級管理チームと協力して全国レベルでNIHRを率いる「エグゼクティブチーム」の一部を成す。④DHSCは、NIHRアカデミーの学部長および研究プログラムディレクターとも直接契約している。これらの個人は、CEBのメンバーと同様に、すべてNIHR戦略委員会のメンバーである。したがって、DHSCとの関係は、契約上だけでなく助言にもなる。NIHR戦略委員会は、NIHRの管理とNIHRの計画の実施に関連する戦略的問題について助言する。



図 1. NIHR の組織図

<研究戦略>

NIHR は 2006 年に政府の健康研究戦略である Best Research for Best Health の下に設立されて以来、研究を通じて国民の健康と国の富を向上させることを使命としてきた。この使命は、6 つのコアワークストリームを通じて実現される。

NIHR は

- (1) 質の高い時を得た NHS、公衆衛生および社会的ケアに利益をもたらす研究を支援する。
NIHR は、患者と一般市民の転帰を改善し、健康と社会的ケアのシステムをより効率的、効果的、安全にする健康、公衆衛生、社会的ケアの研究に資金を提供することに取り組んでいる。NIHR は、システム全体の利害関係者と緊密に連携して、彼らが直面する課題に対処し、彼らの研究ニーズに対応できるようにする。
- (2) 世界レベルの専門家、施設、技術者に投資し、新たな発見を治療やサービスの改善につなげる。
NIHR の「インフラストラクチャ」は、NIHR が資金提供する研究をサポートし、他の人が資金提供する研究を支えている。NIHR の投資は、科学的発見を新しいまたは改善された治療やサービスに活かすことのできる医療システムに変えた。全国でこれらのイノベーションを取り入れることは、私たちのインフラストラクチャを通じて提供される応用研究によって可能になる。
- (3) 患者、NHS 利用者、介護者、そして地域と共に NIHR の研究のインパクト、質、関連性を改善する。

NIHRの研究は、患者、NHS利用者、介護者、地域社会と協力して形作られている。人々は研究経路のあらゆる段階で貢献し、また研究や試験への参加を志願することによって重要な役割を果たす。NIHRは、彼らの視点と経験に耳を傾け、それに基づいて行動し、彼らの貢献が評価され、認められることでその真価が決まる。

(4) 複雑な健康と社会的ケアの課題に取り組む最良の研究者を惹きつけ、訓練し、支援する。

NIHRは、英国最大の健康および社会福祉研究トレーニングの資金提供者である。NIHRは、臨床研究者と非臨床科学者にキャリアパスを提供し、看護師、助産師、および関連する医療専門家に研究と実臨床を統合する機会を提供する。また、健康と社会的ケアの課題に対応するために必要な能力と研究能力を構築する。

(5) 他の公的助成団体、チャリティー、企業と共同で世界的に競争力のある、しかもまとまりのある研究システムを形成する

NIHRは、公共部門全体のパートナー、および医学研究慈善団体やライフサイエンス業界と緊密に連携している。NIHRは共に、患者と一般の人々のニーズを満たし、英国を質の高い臨床研究の世界的に魅力的な目的地として位置付ける統合研究システムの構築を目指している。

(6) 低中所得国の最貧層のニーズを満たすためにグローバルヘルスの応用研究とトレーニングにも出処する。

NIHR基金は、世界の健康研究コミュニティと緊密に協力して、50を超える低中所得国の最貧層の人々の利益のために研究とトレーニングを適用した。学習と知識を共有することにより、英国と低中所得国の両方で研究開発能力と能力を構築することができる。

4. Clinical Research Network (CRN)

新型コロナのパンデミックと、100年間で最悪の公衆衛生上の緊急事態を背景に、2020/21年のNIHR臨床研究ネットワーク(NIHR CRN)の年次統計を確認することが重要である。それにもかかわらず、NIHR CRNは、その目的の大部分を達成するためにさらに上を行き続けてきました-病気に関する英国全体の臨床研究を調整することにより、COVID-19との戦いで世界をリードする役割を果たし、1年の間にワクチン効果を検証し、多くの命を救う治療をもたらした。

NIHR CRNは、2020/21年に英国でのポートフォリオ研究に1,390,483人の参加者が参加するのを支援した。これは、NIHR CRNがサポートする臨床研究に1年間で参加した史上最大の数である(2019/20年の732,176人から増加)。

NIHR臨床研究ネットワークの最高経営責任者であるWilliam van't Hoff博士は、次のように述べている。「私たちの実施した臨床研究の結果で診療が変わり、すでに世界中の何百万人もの命を救っています」。「私は、何らかの形で臨床研究に携わってきたすべての人に感謝したいと思います。国民の皆さん、健康とケアの専門家、サポートスタッフ、そして健康研究システムとライフサイエンス業界全体のパートナーです。昨年の研究の成功を振り返ることができ、私たちの生涯で最大の健康上の緊急事態に取り組むのに役立ったのはあなたのおかげです。」

NIHR の中に Clinical Research Network (CRN) があり、その特徴を下に列挙する。

- ✓ CRN は質の高い臨床研究に患者や医療機関が参加しやすいように支援する。
- ✓ CRN は 15 の地域臨床研究ネットワークと 30 の医学領域から構成される。
- ✓ CRN を通して国が指導し協力する。
- ✓ CRN は質の高い臨床研究を実施するにあたって、新たにスタッフを雇用する、施設や設備を必要とするといったコストを全て負担する。従って研究のための補助金は必要ではない。
- ✓ CRN は研究が活発になるように、あらゆる国や地域のリソースや活動のほとんどを使って医療機関とそこで働くスタッフ、患者を支援する。
- ✓ そこには専門職の訓練、研究を管理・報告するための情報システム、患者や国民が研究に参加促進、専門家とのコミュニケーションを促すことも含まれる。
- ✓ 意味のある結果ができるように十分な人数が計画された期間内に研究に参加できるようにすることは極めて重要である。
- ✓ 研究支援サービス (Study Support Service) は研究者や生命科学を生業とする企業に対して、立案、セットアップし、全英の国の医療機関 (National Health Service: NHS) やもっと広域の医療や社会施設を巻き込んで、質の高い臨床研究を支援する。
- ✓ 科学的方法により研究仮説に対して回答を得、その新しい知見は一般化でき応用可能なものであること。
- ✓ 医療の質の評価や、臨床データや検体のストックは含まない。
- ✓ 実行可能性や参加病院のセットアップ、参加者のモニタリングまで、生命科学の企業を柔軟かつ無料で計画からお膳立て、英国における臨床研究の実施まで提供する。
- ✓ 治療分野、研究規模、研究のタイプ、地域によらず、また製薬会社であろうが、バイオテクノロジー会社、診断、医療技術関係であろうが、全ての分野の生命科学分野を支援する。

英国では National Health Service (NHS) というシステムが存在し、医療機関は基本的に国立で、医療費は基本的に無料である。NHS には英国国家予算の 25.2% が投じられている。臨床研究に協力する NHS に対しては協力金（研究に必要な費用だけでなくインセンティブも支払われる）が直接支払われる。さらに国が「優先度が高い」と考える研究課題を優先するため、競争原理が働かない。研究への登録数に比例して協力金が支払われるため、新型コロナパンデミック禍にありながらも患者の 15% もが登録されたわけである。さらに臨床研究実施にあたって生じる手間を少しでも減らすためデジタル化や IT を駆使している。

さらに臨床研究者側も医療機関も全て国の機関であり、2020 年 4 月、スコットランド、北アイルランド、ウエールズ、イングランド、それぞれの首席医務官は一般外来、病院、ICU の 3 つのプラットフォームにて臨床研究を実施する必要があると書簡が送られ、同時に協力金の額が明示された。

5. リカバリー試験 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [RECOVERY])

2020年6月16日、オックスフォード大学の内科で新興感染症を担当しリカバリー試験を主導するホービ教授は語った：デキサメタゾンが新型コロナ患者の生存率を改善することが示された最初の薬である。酸素治療が必要な程度の患者さんで特にクリアな効果を得られており、今や新型コロナの患者さんに対する標準治療となった。デキサメタゾンは安く³³⁴、どこの病院の棚にもあり、世界中で患者の命を救うために直ちにでも使用可能だと。2,104人をデキサメタゾン群へ、4,321人を標準治療群へランダムに振り分け、28日以内の死亡率を比較した³³⁵。その結果、デキサメタゾンは全体でも17%、人工呼吸器を必要とする重症例に対して36%も死亡リスクを下げたことになる。

リカバリー試験とはオックスフォード大学が核となって実施された多施設共同プラットフォーム型³³⁶ランダム化標準治療比較試験で、上記デキサメタゾン剤だけではなく、コルヒチン³³⁷、アスピリン³³⁸、回復者血清³³⁹、トキシツマブ³⁴⁰、デキサメタゾン³⁴¹、アジスロマイシン³⁴²、ヒドロクロキシン³⁴³、カレトラ³⁴⁴などの治療群を同時に走らせ、標準治療群と比較した点、注目に値す

³³⁴ デカドロン注射 1日6mgを10日間投与する。薬価は6mgのバイアルで300円だ。ということは10日で3,000円である。とても安い。

³³⁵ RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

³³⁶ Woodcock J, et al. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377:62-70. doi: 10.1056/NEJMra1510062.

³³⁷ RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec; 9(12):1419-1426.

³³⁸ RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Nov 17; S0140-6736(21)01825-0.

³³⁹ RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29; 397(10289):2049-2059.

³⁴⁰ RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1; 397(10285):1637-1645.

³⁴¹ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384(8):693-704.

³⁴² RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Feb 13; 397(10274):605-612.

³⁴³ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19; 383(21):2030-2040.

³⁴⁴ RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 Oct 24; 396(10259):1345-1352.

る。しかも各群数千人規模だ。さらに英国は世界でも最も多くの犠牲者をだしている国の1つだ。しかしデキサメタゾンに加えトキシツマブしか患者生存率を改善しなかった。しかしながら結果がネガティブであったとしても、それを証明する意味は大きい。何故なら無駄な治療をしなくてすむからである。

この試験がはじまったのは2020年3月20日であった。おそらく2月の時点で危機意識をもって企画したのであろうが、深刻なコロナ禍にありながら科学の王道を貫いた英国は立派であった。英国のnational health system (NHS)に加盟する175を超える病院が参加し11,500人を超える新型コロナ患者が協力を申し出た。

<A Randomized, Embodied, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia REMAP-CAP>

世界中の医療者と協力し、重症市中肺炎の最適な治療法を、早期に見出すことを目的とした大規模国際プラットフォームである。すでに北米、欧州、オセアニアなどの218拠点で、多くの患者が登録された。世界規模のサーベイランスを平時から運営し、平時の中の異常を早期に発見し、それに対応できるように設計されている。従ってREMAP-CAPの運営は、世界の主要な救命救急医療に携わる医療者のほか、パンデミックおよび感染症の集団発生に対応できる医療者、その他にもウイルス、免疫の研究者や、統計学者などの多彩な専門家によって主導されている。REMAP-CAPは、従来のランダム化比較試験とは異なり、試験開始後に収集されるデータに基づき、介入内容を随時修正しながら行うアダプティブ法を取り入れている³⁴⁵。この方法で患者はより有効な治療群に振り分けられる可能性が高くなる半面、統計学的有意差をつけにくくなるかもしれない。しかし、通常の臨床試験では計画段階で、介入によりどの程度の効果があるかを予測する。しかし、アダプティブ法では参加人数を予想する必要がない点が多い。特に新型コロナのようにどれくらい薬が効くか全く分からない状況であれば、また何人くらい患者数が変化するか、アウトカムが発生するか予測もつかないとすれば、アダプティブ法を採用するメリットは大きい。回復時血漿³⁴⁶、ヒドロコトソン³⁴⁷、重症に対するヘパリン療法³⁴⁸、非重症に対するヘパリン療法³⁴⁹、カレトラ³⁵⁰、抗IL6受容体阻害薬（トキシツマブ）³⁵¹が新型コロナ患者に対して試みられたが、

³⁴⁵ https://www.remapcap.jp/?page_id=45

³⁴⁶ Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Nov 2; 326(17): 1690-1702.

³⁴⁷ Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 6; 324(13): 1317-1329.

³⁴⁸ Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26; 385(9): 777-789.

³⁴⁹ Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26; 385(9): 790-802.

³⁵⁰ REMAP-CAP Investigators. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2021 Aug; 47(8): 867-886.

³⁵¹ Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Apr 22; 384(16): 1491-1502.

非重症に対するヘパリン療法とトキシツマブのみが患者生存率を改善していた。

<WHO 連帯試験 Solidarity>

2020年2月、WHOの新型コロナ対策チームも大規模なランダム化臨床試験が必要だと感じていた。その頃、効くかもしれないということで新型コロナに罹患した患者さんにいくつかの抗ウイルス薬が人道的使用と称して使われていたが、これでは埒が明かないからだ。

エボラ出血熱治療薬のレムデシビル³⁵²、抗ウイルス薬として機能し得るインターフェロン1ベータ³⁵³が入っている。以上4薬剤が抗コロナ薬として候補に挙がった。4薬剤の効果を同時に検証するため、3月22日からWHO主導のもと、世界30か国³⁵²、405病院を巻き込んだ国際共同ランダム化臨床試験が開始された。その名もWHO連携試験だ。

WHOが世界に働きかけてこのような大規模な臨床試験を先導したのを私は聞いたことがない。新型コロナは人類共通の脅威である。「国家連携をしてやろうじゃないか」というのは当然の流れかもしれない。しかし「言うは易く行うは難し」である。WHOは、これを実行し結果をだした。

しかし、4つの候補薬において、実薬群と標準治療群の死亡率の間にほとんど差を認めなかった。研究チームは人工呼吸器に至ったか、入院期間も比較しているが、いずれも差が無かった。

研究チームはさらにレムデシビルに限りWHO連帯試験、米国のACTT-1試験、武漢の試験、リカバリー試験の結果をメタ解析しているが、レムデシビル群で3818人中387人(10.1%)が死亡したのに対して、標準治療群で3782人中408人(10.8%)が死亡した。両群の死亡率の間に統計学的に有意な差は見いだせなかった。

<英国大規模(1728万人)OpenSAFELY-a secure health analytics platform³⁵³>

英国の研究チームは国の電子データシステム(国民の40%をカバーする)を利用して開業医にかかっている17,278,392人の成人患者(そのうち10,926人は新型コロナにより死亡した)電子データを抽出し、死亡リスクを上げる疫学因子の調査を行い、7月8日にネイチャー誌に発表した。その結果、高齢、男性、貧困、肥満、基礎疾患が死亡リスクとして浮上した。これは世界最大規模の疫学研究であり、多くの因子で多変量解析できるため、結果の信用性は高い。一方、日本では国のデータベースがないため、例えばどういう基礎疾患があると重症化し易いとか、Dダイマー検査値が高いときは重症化し易いので軽症でも入院させるべきといった疫学研究はほとんど実施されなかった。

<PANORAMIC 試験>

³⁵² アルバニア、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、エジプト、フィンランド、フランス、ホンジュラス、インド、インドネシア、イラン、アイルランド、イタリア、クウェート、レバノン、リトワニア、ルクセンブルク、マレーシア、北マケドニア、ノルウェー、パキスタン、ペルー、フィリピン、サウジアラビア、南アフリカ、スペイン、スイス

³⁵³ Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020 Aug; 584(7821): 430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.

新型コロナ発症5日以内の50歳以上あるいは基礎疾患のある人を対象にモルヌピラビルの大規模臨床試験がオンゴーイングである。スマホやパソコンからエントリーすることもできれば電話で参加を申し込むこともできる。逆に医療機関を受診する必要がないのである。基準が確認され（妊娠の可能性を否定するために妊娠確認キットも送られてくるようである）適格であればランダム化され投薬群と非投薬群（プラセボではない）に分けられる。投薬群には試験薬が送られてくる。そして症状回復までの日数や入院リスク、死亡リスクについて比較する。7週間で4千人以上が参加したが、もう数千人必要とのことであった。試験に参加した患者は最後に10ポンドを受け取ることができる。英国の物価に照らすと決して高い金額ではない。それにも関わらず短期間で大勢集まったということは、NIHRとCRNが国民から信頼されており、国民の世の中の役に立ちたいという思いも強いのではないだろうか。また、このように世界ではスマホで同意説明を行いランダム化臨床試験が行われるようになったことに時代を感じるとともに、短期間で数千人規模の患者を集めるためには、このような方法をとらざるを得ない。

6. コロナ禍における大規模臨床試験の舞台裏（インタビュー記事）

NIHR臨床研究ネットワークのメディカルディレクターであるニック・ルモワン：Nick Lemoine教授は、新型コロナのパンデミックに対するNIHRの協調的対応を調整する上で主導的な役割を果たし、100の最も重要な新型コロナ研究を特定して実行に移すための緊急公衆衛生グループの議長を務めた。この新たな病気に関する19の研究に5,000万ポンド以上が投資されたLongCOVIDアワードスキームを主導している。2022年1月31日日本時間の19時から1時間、web会議を行った。

ルモワン：

パンデミック前私の仕事の半分は臨床研究ネットワーク（Clinical Research Network [CRN]）のメディカルディレクターでした。2016年にそのほとんどを始めました。その前は中央・東部ロンドンの包括的ローカル研究ネットワークのクリニカルディレクターでした。包括的ローカル臨床研究ネットワークのほうですが、これはイングランド全体が対象です。同様なネットワークは、規模は小さいですがスコットランドやウエールズにもあります。北アイルランドのものはさらに小規模です。臨床研究ネットワークは、15の地域ネットワークとして組織され全国を網羅します。1年におよそ3億ポンド～3億3千ポンドの経費でネットワークを運営しています。これ以前は分野特定のネットワークでしたが全国的ではなく大都市を中心として活動する傾向がありました。このようなセットアップは特定の専門医が行政を説得して資金を提供してもらう必要があったからです。例えばがん研究ネットワーク、メンタルヘルス研究ネットワーク、糖尿病研究ネットワークが運営されていました。この構造全体を再編して存在していた分野特定のネットワークをすべて合併させて初めて国全体を完全に網羅することができるようになりました。分野

特定のネットワークが機能していなかったわけではありませんが、全員に役立っていたわけではありませんでした。そして大都市に集中する傾向がありました。

2006年に国立健康研究所（National Institute for Health Research [NIHR]）が設立される前はNHS、すなわち国民保健サービス（national health service [NHS]）のことですが、NHSにはR&D予算があるにはあったのですが、例によって過去の業績に基づいて分配される傾向がありリソースは大学病院に集中し、地域の総合診療やプライマリケア一般診療に届いていませんでした。つまり、NIHRが掲げて立つのは研究への普遍的アクセスの原則であり、それはNHSが医療への普遍的アクセスを提供しているのと同じです。だから徐々に即座ではなく時間をかけて臨床試験がイングランドの全てのNHS病院でサポートされるようになっていきました。プライマリケアにおける総合診療の約50%です。プライマリケアを完全に網羅できるとは考えていません。市場の推進要因は医療機関の活動とは異なるからです。それでも、全てのNHSトラスト病院は現在NIHRポートフォリオに関わっています。

私たちの研究のポートフォリオではどの時点においても常に約6,000件の研究がサポートされており介入研究と観察研究の両方が含まれています。典型的にはポートフォリオの約25%が民間です。学術機関ではなく企業から資金が提供されています。目標はこれを押し上げ民間研究の実施数を増やすことです。現時点では英国は民間研究において全世界の参加者募集の約3%に貢献しています。目標は2030年までに9%にすることです。個人的には、それは現実的な目標というよりも念願だと思っていますが進む方向として考えています。もちろんこれはNIHRが2006年に設立されてからの合計数です。イングランド全土を包括的に網羅し2016年頃には専門分野全てが統合されました。ですからNIHR臨床研究ネットワークは研究を実施するために保健・公的介護省から委託を受けており、この委託契約は現在2024年3月まで有効です。将来どのようになるかは分かりません。研究をポートフォリオに加えるためには適格な資金提供者であることが必要です。ほとんどが民間企業や慈善団体のほかUKリサーチカウンシルです。そして全国でピアレビューを受ける必要があります。ピアレビューされている研究であることが必要です。単一機関内だけではなく国立機関によるものである必要があります。

私たちはイングランド全体で約13,000人を雇用しています。全員が正規雇用ではありませんが人員は約13,000人です。その内訳は臨床研究担当看護師治験担当医師のほかサポートする事務管理担当者です。約1年半前に保健省は保健・公的介護省になりました。このため私たちの権限は公的介護の背景、つまりケアホームやNHS以外の他の環境における研究を含めるように拡大しました。これは課題としてまだ解決していません。研究の性質がNHSの内容とは異なるからです。そして実際に公的介護の研究は分野としては成熟していません。公的介護の背景ではあまり研究者がいないためまだ開発途上です。

パンデミック前のネットワークの状況はこのようなものでしたが皆さんの関心は緊急公衆衛生研究の実施にどのように利用されたかだと思います。パンデミックが宣言されるとチーフメディカルオフィサーの Chris Whitty 卿が指示を出し国が指定した緊急公衆衛生の研究に注力しなければならないこと、研究は COVID 患者を対象に新しい診断方法や治療法、ワクチン、そしてデータ収集を中心とすることを求められました。これは 2020 年の 3 月中旬に立ち上げられました。いわゆる休止中の試験がいくつかありました。パンデミックに備えてデザインされていたものですがパンデミックはインフルエンザによるものとしてデザインされていました。COVID-19 であると判明した時点で実際に使えるのは約半分だけでした。そのうちの 1 つが ISARIC CCP-UK³⁵⁴です。臨床特性評価プロトコルです。もう既に感染症患者を募集していましたがその時点で病院の COVID 患者からデータを収集するために活用されました。しかし他のほとんどは実施されませんでした。ですから目的に合ったものはほぼ何もない状態から始めることになりました。

あなたが仰った様に、私は緊急公衆衛生グループの長として任命されました。研究対象として適切な試験プロトコルを特定するのが任務でした。3 月中旬にはこの状態で始動し試験担当医師に試験のプロトコル提出を要請しました。最初の 24 時間でポータルを立ち上げ 100 を超えるプロトコルが提出されました。緊急公衆衛生プロセスを実施した 1 年間で 1,650 の試験プロトコルを受領しそのうち約 75%は資金提供されていないものでした。実施するための資金がない、単なるアイデアに留まりました。実施可能な試験の優先順位付けに努力すると同時に資金提供者と協力する必要がありました。資金提供者としてまず、国立衛生研究所(NIHR)があり、研究所には研究実施部門に加えて資金提供部門もあります。もうひとつの資金提供者としてメディカルリサーチカウンシルを含む UK リサーチ・イノベーションが加わり、両者との協力により迅速に対応する資金調達システムを確立しました。

資金調達サイクルですが皆さんご存じのように一般的には緊急に機能しません。プロトコルを作成し提出してピアレビューを受けます。委員会の開催は 3 ヶ月ごとだったりして資金を獲得するまで何回も提出する場合があります。パンデミックに対応しようとしている場合には適切ではないことが明らかです。そして緊急の呼び出しで会議を開くにはかなりの変革が必要でした。私が長を務めた緊急公衆衛生グループはその最中から 1 週間に 3 回夜の勤務時間外に会議を開きました。パネリストの多くは最前線で働く医師だったからです。集中治療室や呼吸器内科の医師、感染症の医師などでした。これを実現するためには時間外に働く必要がありました。

最終的に 1650 の中から 101 の試験プロトコルを優先することにしました。101 人は満足しましたが 1500 の研究グループは不満でした。われわれからお墨付きが得られなかったからです。お墨付きの認定を得た場合はその試験が優先されました。チーフメディカルオフィサーの Chris

³⁵⁴ <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/clinical-characterisation-protocol-ccp/>

Whitty 卿の指示により国内の優先治験はできる限りのサポートを受ける必要があり、他の治験は中止するか参加者募集人数を減少させて緊急公衆衛生の治験を実施するために人員を確保する必要がありました。万人からの評判が良くなかったことはご想像通りです。

しかし例えばリカバリー試験を実施することができました。この試験への病院の救急処置や集中治療室の参加者はもうすぐ5万人に達します。非常に短期間に実施するためです。その結果デキサメタゾンやトシリズマブや他の IL-6 阻害剤が有効であることが示されました。REMAP-CAP も同様でした。その実現には多くの人員が必要でした。パンデミックの真っ只中非常に大人数の参加者を募集しましたが、その実施に必要な人員を提供するには1か月おおよそ200万ポンドの経費を要しました。実施にはかなりの経費がかかりましたが、仰っていただいたように、無数の生命を救うことができこれからも救い続けます。

しかしそのために大量のリソースが投入されたことは事実です。働き方を変える必要がありました。明らかに平日～金曜日には参加者募集人数が高くなります。一般に試験スタッフは週末には勤務しません。システムの機能体制が理由です。そこで週末にも勤務するスタッフを配置する必要がありました。これらの試験に参加可能な患者さんを失わないようにするためです。しかし多くの犠牲を、休暇を取らず、1日も休まず、非常に困難な状況で働き続けている人たちに強いることとなります。そして最前線で働いているためその多くは新型コロナに感染したり、家族が新型コロナに感染したりしたため隔離が必要でした。それでも臨床試験を継続する必要がありました。

リカバリー試験のデザインは比較的単純だと思います。最初の開始した時点では医師が使用経験のある薬剤を使用しました。これらの薬剤の在庫が病院にありました。選択基準や除外基準は比較的単純でした。要するに、もちろんリカバリー試験の最初の開始時点ではスタッフが試験担当経験のない人であり得ましたが、臨床の現場は知っているので、GCP トレーニングを受けてもらい、基本的な治験の内容を説明することにより対応してもらいました。

試験は時間の経過とともに複雑になりますが基本的には実用的であるようにデザインされてきました。ですから患者の参加募集やデータの収集が目的という点では研究の専門家である必要はありませんでした。プライマリケアの原則で実施した試験でも同様で何千人もの患者さんを募集しました。この場合も簡単で実用的な設計でプライマリケアの実地医家 (general practitioner [GP]) が患者さんを安全に募集できるようにしています。一般にプライマリケアでの参加者募集はこれまでもっと困難でした。プライマリケアの一般医の多くは研究試験に関心さえなく、ましてや積極的だったり、熱心だったりしないからです。どちらかと言うと病院現場での臨床研究の文化によるものです。

興味深かったことは国内のすべての病院に試験スタッフを配置しているのでリハビリ試験のような緊急公衆衛生試験への参加者数が一般に大学病院以外の地域の総合病院のほうが高くなったことです。研究スタッフは緊急公衆衛生試験に集中すべきであるという指示が出ている間、大学の研究者は独自の研究を実施することを希望していました。そして大学の研究者は明らかに特に第Ⅱ相試験では独自に準備し、少人数の患者さんを募集していました。そのうちの一部は2年後もまだ目標人数に到達していません。ですからまったく無駄なことをしただけです。

しかし国益のために学術的虚栄心を捨てるのが難しいことがあります。これまで研究実績がない病院が実際に私たちの試験のために最大の参加人数を集めてくれたことは興味深いものでした。ですから終了時には大変感謝するとともにその貢献度を高く評価しています。一方従来の学術機関の一部は実質的にリソースを無駄にしました。試験が実施されず、あるいは成果を上げるのに間に合うように終了しなかったからです。先ほど申し上げたように常駐の人員がいたため新型コロナ関係の試験に振り分けることができました。緊急公衆衛生つまり COVID 試験を優先させることができました。そして例えば糖尿病や認知症や心臓病の研究など当初参加を募集していた試験を実施しませんでした。もちろん今後は新型コロナ以外のポートフォリオを復旧するつもりです。このような研究も重要だからです。

しかしこの12ヵ月間の期間は約100の試験だけに集中しました。現在はポートフォリオにある新型コロナ関係の試験の全ても監督しています。緊急公衆衛生試験に加えてです。私たちが緊急公衆衛生試験としてお墨付きを与えた試験以外の試験が、お墨付き試験のほぼ3倍あります。が、参加募集については緊急公衆衛生試験の参加率の約25%ですこれら全てをサポートしようとすると、リハビリ試験を実施することなど永遠にできず、その他すべては当然無理です。このことは、興味深いし、また成果を上げるにはどうすべきかを教えてくれています。つまり取捨選択が必要ですが、それは全員に評判が良いものではないことはお分かりになると思います。

私自身の病院には約300のがん試験のポートフォリオがあります。新型コロナ大流行中は参加募集人数が急降下しました。今は復旧させようとしています。新型コロナ患者さんだけでなくがん患者さんのためにも働かなくてはなりません。研究の資金提供者との連絡が非常に重要でした。ですから私は研究資金調達委員会にもいくつか参加しましたし、緊急公衆衛生試験の議長も務めていました。私たちは試験プロトコルがパンデミックの環境で実現可能かどうか早めに確認できました。研究委員会はおそらくパンデミック中の最前線の状況について現実に基づく直接の知識はあまりなかったでしょうが、それでも、実際に実施可能だと分かることにだけ資金提供すべきであるという現実に基づいて検討を行うことができたのです。重要な試験プロトコルは多数ありますが、全てが緊急性を持つわけではなく医療体制に負担がかかっているときに実施できるわけではありません。

医薬品規制当局とも密接に協力しました。医療研究機構や Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) です。医薬品・医療製品規制庁です。緊急公衆衛生のシステムにある試験の実施を迅速審査するためです。規制当局の承認のために迅速審査してくれました。私たちが実施した中で最も短期間だったのは火曜日の午後に提出した試験プロトコルです。私たちは実施可能性やデリバリー性能科学的品質を審査しました。MHRA や Health Reimbursement Arrangement (HRA) は規制当局の承認の観点から検討しました。

そして試験を開始し、次の火曜日には最初の参加者を登録しました。木曜日の午後から火曜日の朝まで関係者や規制当局私たちはその実現のために週末も働きました。重要な治験だったからです。呼吸器の回復をサポートするリハビリ試験でした。ネーザルハイフローを CPAP や通常の酸素投与と比較しました。病院では文字通り酸素が不足していたため非常に重要でした。非常に多くがハイフローで使用されており何に効果があって何に効果がないか臨床医も知らなかったからです。医療サービスにとっても臨床転帰にとっても非常に重要だったことは試験ができるだけ短期間で実施されることでした。

これらについては本当に緊急性がありました。生命を救うだけでなく、医療体制も救うためです。私たちがどのように製薬会社や他の企業と協力しているか質問を頂いています。それは関心が高い点です。なぜなら明らかに注目を集める試験、すなわちリハビリ試験や REMAP-CAP は、企業から資金提供されていません。もちろん工業的に生産された薬剤を使用していましたが、業界の資金提供を受けませんでした。私たちが資金提供して試験を実施したのです。

緊急公衆衛生試験の一部として、国外で実施されたレムデシビルの試験でも参加者を募集しましたが、英国内の参加者募集を優先しました。実際に成果が得られました。英国の参加者募集のパーセントの面で世界と比較すると感染率について正規化した場合、参加率は英国ではおよそ 3 倍です。同等な他の国との比較です。このように結果が出せました。

一部の試験は緊急公衆衛生試験としてふさわしいとお墨付きを与えましたが、これらの会社は優先順位が違ったので英国内では実施しませんでした。しかし私たちは業界を支援するためにできることを実施し競合することがない試験を支援しました。私たちの仕事の重要な部分は航空管制官のように管理することです。正しい旅客を運ぶだけでなく、飛行機が互いに衝突しないようにすることです。管理プランを設置する必要がありましたし、別の緊急公衆衛生試験と直接競合しないようにするためです。この点でもご想像のように普遍的な人気はありませんでしたが、これらの原則を守る必要がありました。そうでなければ進めることができないからです。

もちろん薬剤を使用して試験を実施していましたが。例えば、REMAP-CAP ではトシリズマブまたはサリルマブです。そして同じ試験設定で同じ薬剤を使用することになる試験には緊急試験とし

てのお墨付きを与えませんでした。それからもしある薬効分類の薬剤をもう既に試験している場合例えば REMAP-CAP やリカバリーでは抗 IL-6 薬剤を試験していたので、別の IL-6 阻害剤を評価する他の試験にはお墨付きを与えませんでした。

その理由は科学的問題には私たちが既に試験している最初または 2 番目の薬剤で回答されると考えたからです。それらの結果が出るまで別の試験で評価する気にはなかったからです。これはご想像のように時間が経過により多少影響されました。試験の結果が発表される前に推測ベースで政府が大量の薬剤の調達を開始したためエビデンスを生成するという点で私たちはできるだけのことをしたということを確認せねばならなくなりました。

例によって私たちは優先順位の決定なるもの確かに行いました。科学的な面で優先順位付けのために、提出されたものの中から優先順位を決定することができただけです。では、あらゆる試験のうち実施する可能性がある最善の試験とはどのようなものですか？その時点でのごことであって 6 か月後に提出されたものが良い試験ではないだろうと言っているわけではありません。必要とされた時点でなかっただけです。純粋に科学面だけで考えた場合、提出された全ての研究アイデアを比較する場合、決定するために 1 年掛けてもいいかもしれませんが、私たちにはそのような猶予がありませんでした。では毎回必ず正しい決断をしたでしょうか？その時点で正しい決断をしました。今振り返って正しい決断だったでしょうか？全てではないかもしれませんが利用可能なリソースでできる限り最良の決断でした。

ファシリテーター：

それが緊急の要請というもので、そこで決定するのが任務ということですね。

ルモワン：

そうですね多分、ただし科学には絶対なものは何もありませんよね？物理学以外には物理学でも弾性があります。1650 の研究試験を実施しようとしたら 1,000 本の花が咲くかもしれませんが何かを収穫する前に全て枯れてしまいます。

ファシリテーター：

そうかもしれません。それは、本当に印象的なストーリーです。正直に話していただき感謝します。今日お話ししていただいたことはどこかに要約された文書がありますか？

ルモワン：

米国の組織によって発行される説明文があり、それには要約、研究プロトコルの優先順位決定が私たちの仕事でした。同時ですが少し後で UK-CTAP と呼ばれるものがありました。UK 新型コロナ治療法アドバイザーパネルはプラットフォーム試験にプラグインとして使用される新し

い治療法に関する助言を提供するために設立されました。設立には少し時間を要しました。最初の6か月間は利用できませんでした。今後数か月のうちに発表される研究文献があり、緊急公衆衛生グループの仕事やUK-CTAPの仕事治療法部門の仕事やウイルス対策タスクフォースについて説明されています。これらは行政が資金を支援する団体に研究試験に対して助言していますが、調達決定についても助言しています。4か月前に協力しましたが政府は、今日の午後政府と会議してプラグインの彼らの担当部分について話し合いますが、提出期限は2月末です。原稿ができれば共有したいと思います。

ファシリテーター：

それはその委員会 UK-CTAP 全国委員会のレポートとして発行されますか？

ルモワン：

はいそれは

ファシリテーター：

アドバイザリーパネル

ルモワン：

メディカルリサーチカウンシルの Patrick Chinnery が議長です。どこまで進みましたか？この文書は「緊急研究応答の基本と実践に関する最新情報」と呼ばれる予定です。どれが- どこでしょう？発行するグループは Robert Sorenson が議長の米国の NIH です。このグループが編集を担当しています。私たちの活動は英国の章で説明される予定です。

ファシリテーター：

このレポートを楽しみにしています。詳細を確認する予定です。わかりました。提案します。ウェブ検索には出てきませんがそうなることを予想しています。ありがとうございます。浦島先生具体的な質問がございますか？

インタビュアー：

はい。新型コロナパンデミック中おそらく医師や外科医すべての医師が多忙を極め、これらの治療の意味を説明したり同意説明の時間がなかったりしたかもしれません。あなたがこれらの臨床研究コーディネーターをすべての病院に派遣したのですか？それとも各病院が独自に CRC を雇ったのですか？

ルモワン：

その回答は少し微妙になります。リカバリー試験については私たちの病院にいる試験スタッフで開始しましたが、実際には臨床業務チームの他のメンバーを含むように拡大しました。私たちにはほとんどの私たちの試験スタッフは病院に配属されています。そこに常駐しています。柔軟に対応できる労働力があります。私たちの人員の10%は柔軟に対応でき雇用主以外の他の組織へ配置することが可能です。そして私たちが実行したのは、政府は利用可能なリソースを増やし人員を拡大しようとしたのですが、実際に問題となったのは資金ではありませんでした。パンデミックの最中に参加者を募集しようとするのは非常に難しいからです。それらの資金の一部はまだ使われていません。成果をもたらすのは資金ではなかったからです。人々の安全と健康を確保することで既存の人員を適切に訓練することでした。

インタビュアー：

この時点ではおそらく医師の一部は試験を説明しインフォームドコンセントを参加者から得ようとしていましたか？

ルモワン：

そうですね。入り混じって...一部のケースでは想定上の同意でした。例えば REMAP-CAP をご存じだと思いますが集中治療室に入院し人工呼吸器に繋がれていて鎮静状態で家族もいなければ究極的には一部のケースでは同意されたものと想定せざるを得ませんね、ええ。プラットフォーム試験つまり RECOVERY や REMAP-CAP PRINCIPLE や PANORAMIC の長所は説明が簡単なことです。これらの試験は1時間半をかけて参加候補者に説明する必要がありません。インフォームドコンセントは10分間で終わります。単純な試験で全員に利益があるからです。

インタビュアー：

単純さが成功のカギを握るのかもしれませんが。

Leomine：

そうですね回答が短時間で必要であれば試験は実施が簡単でなければならず、説明を必要としない安全性が必要です。もっと実験的な介入を評価する場合は違います。その次に専門医が患者さんに非常に詳しい説明をする場合、実験的な医薬品試験を実施する場合がありますが、最初は優先されていませんでした。チーフメディカルオフィサーが1年間で結果が必要であるという規則を決めていたからです。2020年の3月に試験を開始しようとする場合その試験は遅くとも2021年3月までに結果を出す必要があります。第I相や第II相の臨床試験では無理です。一般的な医療に実際に利用開始できる時点へ到達するまでのライフサイクルが長すぎるからです。実施すべきでないと言っているのではなくパンデミックの対処にはならないということです。実施は大規模で比較的簡単で一般に安全であると想定されました。ご存じのように RECOVERY や REMAP-CAP で

は使用経験のある薬剤で実施しました。すべてに効果があったわけではありませんが、一部には効果がありました。

インタビュアー：

PANORAMIC 試験を実施されているのですね。

ルモワン：

はい。

インタビュアー：

これは独特の試験ですね。なぜなら参加者はスマートフォンまたはコンピュータに答えるだけで来院する 必要さえないからです。

ルモワン：

その通りです

インタビュアー：

これは非常に変わった形式なのでおそらく日本ではこのような治験は実施されていませんが非常にいいですね。このような試験を英国で実施したのは初めてですか？

ルモワン：

この種で最大の試験で介入試験としてプライマリケアで初めて実施され、参加者募集が最速で進みました。参加者募集人数は現在 1 日に 280~300 人です。仰るとおり、参加者の 4 分の 3 はオンラインで登録しています。医師の診察を受けていません。モルヌピラビルの場合は問題ありません。既に安全な薬剤であり、患者の自宅に届けられます。選択基準は非常に簡単で 50 歳以上または 18 歳以上で既存のリスク要因があることです。パクスロビドが関わる場合は難しくなります。薬剤の相互作用のために病歴の要約ではなく詳しい病歴を調べる必要があるからです。現在、研究チームは病歴の要約にはどこでもアクセスできるようになっています。パクスロビドの治験が難しいのは医師が必要になるためです。経験豊富な医師が詳しい病歴をレビューする必要があります。

しかしリモートでの参加募集と登録はこれが初めてではありません。PRINCIPLE 試験ですがこれは同じチームが担当しリモートで参加者を募集しています。試験薬は近くの薬局で受け取るか自宅に届けられました。プリンシプルは既に、えーと、この試験の名前も PRINCIPLE ですが、リモート参加についてのプリンシプル、つまり基本原則は既に確立されていました。問題がなかったとは言いません。問題は確かに存在し明らかになった問題は... 3 種類の IT システムがあり臨

床ケア記録システムがプライマリケアで使用されていて連携するように設計されていませんでした。そのために中央のレポジトリである NHS Digital と接続するためかなりの作業と経費を要しました。そしてデータ記録への安全に管理されたアクセスを研究チームに提供する必要がありました。これは理想的なやり方ではありませんし、全ての人が情報管理の方法が適切だったとは考えていません。しかし、大部分は解決しました。現在のスコットランドの記録システムはイングランドとは異なります。試験参加への患者さんの普遍的なアクセスを実現するために、これらを連携させるところです。

インタビュアー：

ワクチンの無作為化治験の場合ですが、どのようにして参加者を募集したのですか？ 基本的に参加者は健康な人ですから来院しませんよね。PANORAMIC 治験と同じような方法ですか？

ルモワン：

ワクチンでは違います。募集は多くの人が集まる場所で行われた傾向がありました。例えば大規模の総合病院かスポーツ施設や図書館で、そこにリモートの、もしくは直接の実施チームを配備することができました。「研究に参加しよう’ Be Part of Research ‘」と呼ばれる活動の一部です。NIHR の事業で基本的に登録すると研究試験について連絡がきます。パンデミック前から行われていましたが、特定の NHS ワクチンレジストリがありました。登録するとワクチン試験について連絡してもらえます。約 75 万人がレジストリに登録していると思います。進行中の様々な研究試験への登録について連絡が行われていました。

インタビュアー：

なるほどわかりました。おそらく英国人には協調の文化があるように思います。あるいは英国の人々は 何らかのインセンティブ... インセンティブではなくてこのような臨床研究に参加する意思があるように思えます。そして非常に、なんというか、ある種の文化だと思えます。

ルモワン：

はいそのとおりです。仰るとおりここでは 100 万人以上を 12 ヶ月間、最初の 12 ヶ月間で募集しましたが 平常時には毎年およそ 85 万人の参加者をより広範な新型コロナ以外のポータルサイトに募集しています。パンデミックによって人々が研究の重要性を認識し、一般に新型コロナからの回復と共存を実現する点で認識したように思います。しかし概してあなたが仰った様に英国の試験参加は臨床治療の道筋の一環として考えられています。すべての病院に試験スタッフを配置しているという事実は患者がスタッフと会う可能性を高め... 受付係でも患者さんを対象に実施されている研究について知っています。日本では例外はありますが...

インタビュアー：

医療側と患者側の間の信頼関係かもしれません。英国の人々は政府を信頼していると思いますか？それとも... 私の考えでは信頼関係は重要な背景問題です。試験を成功させるためには。

ルモワン：

その通りです。今週はおそらく英国政府に対する人々の信頼について質問するには適切なタイミングではありませんが、明らかにパンデミックの早期段階中人々は信頼し要請されたことを実行しました。一般的にこの点では、分析を実施しています。治験参加者の年齢プロフィールと人種プロフィールの両方です。というのは中年層の中流階級の白人だけが試験に採用されているという認識があったからです。実際にはそうではありません。英国で白人以外の人口は英国の人口のおよそ 13%を占めます。実際に病院を拠点とする試験では少なくとも 13%が白人以外の参加者でした。「選択肢がなかったんじゃないか」「入院していて研究試験が臨床ケアの一部だから」と見る人もいるかもしれません。それは真実ではありません。誰にも選択権があると思いますが、実際には研究参加者は多様で一般には地理的にも分散しています。センターオブエクセレンスだけに集中せずありとあらゆる場所でした。

インタビュアー：

新型コロナパンデミック中にたくさんのことを学んだと思います。今年、来年、3年後に治療薬が変わる可能性があると思いますか？例えばポイントオブケアや他の例えばウイルス感染診断がもっと正確で、例えば-あるいは日本では風邪やウイルス感染症の患者に抗生物質を医師が処方する傾向がまだありますが、一部の医師はパンデミック後にこの行動を変えるかもしれないし、患者の行動が変わる可能性もあります。例えば軽度の風邪の患者は病院に行く必要はありません。薬局で薬を買うだけで十分です。短期的将来に変わると思いますか？

ルモワン：

はい私は抗菌薬耐性に対する関心が高まっていると思います。国立衛生研究所を設立したデイルム Sally Davies のおかげです。彼女がチーフ・サイエンティフィック・アドバイザーだった時です。そしてその後任者の Chris Whitty 卿のおかげです。この二人が抗菌薬耐性の危険性について警鐘を鳴らしてくれたおかげで新型コロナパンデミックが人類を滅亡させなければ抗菌薬耐性がわれわれを滅亡させるなどテレビのマスコミ報道で多く取り上げられています。ですから現在人々は注意すべきことを理解していると... 一体どうしてウイルス性疾患に抗生剤を処方するのでしょうか？実際に重要な原則の中の一つは原則として一般診療の試験では実際に抗生剤を処方しても公衆で疾病の早期段階の患者には効果がないことが示されています。先ほど述べたように抗菌薬耐性についてテレビやラジオで話題になっています。ですから私は、人々は自分自身の疾病の治療に関連して、注意喚起を歓迎していると思います。農業でどれだけの規模の抗生物質が使用されているかはまだよく理解されていません。次の課題だと思います。

インタビュアー :

将来もっと重症化しもっと感染力の強いと思われるパンデミックまたは疾患に備える必要があります。あなたの考えではNIHR システムを世界中で展開するか治験ネットワークと国際的に連携できるでしょうか？あなたはそれが可能だと思いますか？日本政府または日本の医師会から何を期待しますか？

ルモワン :

これについて昨年の G7 で検討されましたその発表についてご覧いただいたと思いますが、そこに私も寄稿しています。私が提案したのは国際的な連携アプローチによってプラットフォーム試験などの実施や感染症の増減を利用できるようにすることです。つまり、ドイツで症例数が多い時にドイツで参加者を募集し、別の時点で、英国で多いときに英国で募集したりするとさまざまな機会や課題を最大限に活用することができます。

ですから私はアプローチ方法として非常に関心があり重要な方法だと思います。そして全ての人は私たちがこれを実行するために協力することを期待していると思います。そして人々が驚いているのは国家的または世界的緊急事態が発生しているにもかかわらず他のことは侵害が許されていたり個人的な学術的虚栄心がまだ許されていたりすることです。

インタビュアー :

そうですね ありがとうございます。まだパンデミックは進行中かもしれませんが英国人は規制を緩和し始めています。おそらく 1、2 か月後には私たちも落ち着くでしょう。その後おそらく NIHR システムや CRM システムを視察する機会や厚労省の同僚とロンドンを訪問する機会があるれば、そのときお会いできますか？

ルモワン :

はい、どうぞお越してください。私のほうも、実はパンデミック前は中国で研究活動も行っていました。1年に8~9回中国を訪問していました。これが再開されたら日本に行き皆さんを訪問したいと思います。

ルモワン :

非常に歓迎します。あなたも英国の私たちのエンタープライズをどうぞ訪問してください。どうもありがとうございます。ファシリテーター先生質問がございますか？

ファシリテーター :

いいえ浦島先生の発言や質問以外に付け加えることはほとんどありません。国民の信頼は英国の NIHR や CRN のようなシステムにとって不可欠で基本になると思います。私は個人的には全て

の国がこのようなシステムを構築できるとは思いません。中央政府の役割や機能に関する国民の想定は国によってかなり異なる場合があります。しかし日本では政府の役割について比較的同じような考えがあると思います。ですから米国人の言葉で言うとおそらくほとんどの日本人はより広範な役割を持つ相対的に大きな政府を信じており公共システムに対するより広範な権限を許可しています。

ルモワン :

はい

ファシリテーター :

ですから私たちは...どこまでの範囲かはわかりませんが通常時の CRN の機能や新型コロナのパンデミックのような非常時の対応について英国から学ぶことは良い方向に進んでいると考えています。私たちが注力するのはこのようなシステムを日本でどのように構築するか政策レベルや機能レベル運用レベルなどあらゆるレベルで具体的に計画することです。どのように...どのような法令が必要かどのようなハイレベルの構造が必要かについて厚生省そしておそらく NIHR のような外部の公共機関で検討することが必要になります。各施設に何が必要かも検討が必要です英国の CRN のような大規模で複雑なネットワークをスタートできるとは思いません。小規模で初めて何年かけて成長させる必要があるかもしれません。しかしどのように開始すべきかどのように成長させるべきか計画する必要があります。研究の次の段階ではこのような具体的なことを学びこのようなシステムを日本でどのように構築できるか計画する必要があります。その他にも英国の CRN から学ぶことに加えて国際的連携の可能性を育むべきです。最も重要な課題の 1 つはこの話題を検討することです。このプロジェクトを英国でも日本でも成功させたいと考えています。おっしゃったように国際的な連携でこのようなシステムの有効性を向上しさらに国際的な連携で効果や効率を向上しています。REMAP-CAP のような試みから学んだ重要なレッスンの 1 つです。このような連携を長続きさせることが必要です。これが一方方向の学習にならないことを希望しています。両者にとって有益なものにしたいと考えています。

ルモワン :

申し訳ありませんが時間がなくなりました。

ファシリテーター :

はいそうですね申し訳ありません。今日は貴重なお時間をありがとうございました。その他に質問や要望があればメールで連絡します。ありがとうございます。

ルモワン :

はい。お話する機会を頂き、ありがとうございました。

浦島：

どうもありがとうございました。

ルモワン：

ではさようなら。

ファシリテーター：

さようなら。

第5節 新型コロナに対するワクチンや治療薬の開発が遅れた

新型コロナウイルス感染症（新型コロナ）は2020年にパンデミックとなった。

これに対して米政府は2020年4月、「オペレーション・ワープ・スピード（OWS）：新型コロナに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021年1月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3億回分を生産し、接種を開始する」という明確なミッションを掲げ総額\$18 Billion（約2兆円）を費やした。その結果、ファイザー・ビオンテック（mRNA）のワクチンが同年12月11日、モデルナ（mRNA）がその1週間後にFDAの緊急使用許可を受けた。通常ワクチンの開発には10年前後要するが、8カ月というまさに異例のスピードで成し遂げたのである。しかも発症予防効果は95%と非常に高く、新型コロナに罹患した場合の合併症リスクと比較すればワクチン副作用リスクよりベネフィットが明らか且つ大幅に上回る。許可前から大量生産体制に入り、12月より米英で接種開始。やがて日本も含め世界中がこのワクチンの恩恵を受けることになった。

また英国は既に構築されていた臨床研究ネットワーク（CRN）を利用して複数の既存薬を同時にランダム化臨床試験で検証した（リカバリー試験）。175の病院（NHS）と、11,500を超える患者（これはこの時期の患者15%に該当する）がリカバリー試験に参加したのである。その結果、デキサメタゾンという世界中のどこの病院の薬品棚にもある安価なステロイド剤が人工呼吸器を使うほど重症である患者の死亡率を35%も低下させることを、WHOが3月11日に宣言してからわずか3カ月足らずで明らかにしたのである。このエビデンスにより世界で少なくとも数百万人の命が救われたと考えられる。

さらにレムデシビル（RNA合成阻害薬：米）、中和抗体薬のロナプリーブ（リジェネロン：米とロシュ：スイス³⁵⁵）やゼビュディ（GSK：英）、飲み薬としてラゲブリオ（メルク：米）、パキロビッド（ファイザー：米）が特例承認されるなど、新型コロナに対する治療薬も米英によって開発された。

一方、日本は2年半以上経った現時点でも新型コロナに対するワクチンや治療薬を独自に市場に出せていない。日本国内における開発・生産は、他国の事情に左右されることなく国民に対して着実にワクチンを供給することを確保する上で、また、国内における新たな変異株に対応したワクチンを迅速に開発・供給する上でも、特に重要であると考えられる。

³⁵⁵ 日本では中外が販売：ロシュ社は中外製薬の株式の過半数を取得した。これにより中外製薬はロシュ・グループの一員となった。

第6節 新型コロナで一層存在感を増したバイオ医薬品

バイオ医薬品とは、蛋白質由来や生物由来の物質により産生される医薬品で、例えば成長ホルモン、インスリン、インターフェロン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、癌の免疫チェックポイント阻害剤などの抗体医薬、核酸医薬等が含まれる。米ファイザー社や米モデルナ社が製造する新型コロナの mRNA ワクチンも、あるいはアデノウイルスベクターを用いたアストラゼネカやジョンソンエンドジョンソンのワクチンも、この『核酸医薬』のテクノロジーを使い開発された³⁵⁶。また、ノババックスの組み換え蛋白ワクチンも昆虫細胞を使って増やすため典型的なバイオ医薬品である。さらに、ロナプリーブとゼビュディはウイルスのスパイク蛋白に結合してヒトの細胞への感染を防ぐ中和抗体薬であり、これもバイオ医薬品の代表格だ。一方、低分子医薬品としてラゲブリオとパキロビッドが異例の速さで新規開発された。しかし、ワクチンの開発より1年遅れた。よって、新型コロナパンデミックのゲームチェンジャーは mRNA ワクチンだったといえる。これは従来の不活化ワクチンや生ワクチンに比べバイオ医薬品としての特徴である「プラグ&プレイ（こどものTVゲームでプラグを付け替えるだけですぐに次のゲームを開始できる」、核酸部分を取り換えるだけですぐに次のワクチンを創れる点とウイルスや細胞を増やす必要がないため大量生産に向いている点が開発スピードを加速した。実際にオペレーション・ワーク・スピードの際、生物医学先端研究開発局（BARDA）は最初 125 のワクチン候補に投資したが、次に 14 のワクチン候補に絞り、最終的には製薬会社 5 社に絞った。この 5 社中³⁵⁷4 社がワクチン開発に成功した（メルクはウイルスベクターと生ワクチンの開発を試みたが不成功に終わった。しかし、低分子薬の開発には成功している）。つまり、バイオ医薬品の成功確率は極めて高いということだ。

第7節 何故 mRNA ワクチンはゲームチェンジャーになり得たか？

mRNA ワクチンがいかに速く開発されたかを時系列で示す。

<モデルナ>

2020年1月12日：中国は武漢でアウトブレイク中の致死性肺炎の原因ウイルスの全ゲノム配列をオンラインで公開した。

³⁵⁶ 新型コロナワクチンで脚光 『核酸医薬』が凄いワケ。

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000138.000067873.html>

³⁵⁷ Moderna, Pfizer-BioNTech, Merck, Johnson & Johnson-Janssen, AstraZeneca-Oxford

2020年1月13日：モデルナは数時間で mRNA ワクチンをデザインした³⁵⁸

2020年2月7日：最初のワクチン試作品が完成し、その品質がチェックされた。

2020年2月24日：NIHにワクチンの試作品を送った：ゲノム情報を入手してから42日目の出来事だった。

2020年3月16日：シアトルのボランティアにモデルナワクチンがはじめて接種された。第1相臨床試験の始まりだった。

2020年7月27日：第3相ランダム化臨床試験をスタートした。ファイザーと同日に開始。4億7千2百万ドルをバーダから追加受領した。

2020年12月18日：緊急使用許可を得た。

<ファイザー>

2020年3月1日：ビオンテックはファイザーのワクチンの研究開発部門の責任者に電話をかけてきて「ビオンテックで開発中の20前後あるワクチン候補のテストにパートナーとして参画する気はないか」と打診した。

2020年3月16日：ファイザーはビオンテックと共同で新型コロナに対するワクチンの開発—それは30億ドルもの出費を意味する—を決定した。一般的なワクチン開発プランは10億ドルから20億ドル超の費用と最大10年の時間がかかる。

2020年7月27日：第3相ランダム化臨床試験をスタートした。モデルナと同日に開始。

2020年12月11日：緊急使用許可を得た。

モデルナはゲノム配列が公開されてから2カ月で第1相試験を開始し、ファイザーはワクチン開発を決定してから、4カ月ちょっとで第3相試験を開始している。このように開発から臨床試験の実施に至るまで通常であれば数年かかるところを数か月で実施し得た。その理由として mRNA を運ぶナノパーティクルはできていて、そこに mRNA を入れるだけ、すなわち「プラグ&プレイ」の成せる業であった。しかもモデルナとファイザーを合わせて6万人以上を対象とした第3相試験で95-96%の極めて高い奏効率をたたき出した。mRNA ワクチンはバイオ医薬品ではあるもののウイルスや細胞を増やす必要がなく、mRNA とその運び屋であるナノパーティクルを化学合成すればよかったので、予定通り大量生産し易かった。

³⁵⁸ Moderna (A) Harvard Business Review 9-621-032 Jul 13, 2021.

第8節 経口摂取を可能にする低分子医薬品

低分子医薬品では、しのぎを削る中でわずからゲブリオ（メルク：米）とパキロビッド（ファイザー：米）の2つしか有力な治療薬が開発されなかった。緊急使用許可をFDAがパキロビッドとラゲブリオ出したのはそれぞれ2021年12月22日と同24日であった。ファイザーとモデルナのワクチンよりおよそ1年遅れたことになる。しかしそれでも通常10年かかる開発を2年以内に成し遂げたのは快挙であった。

1. パキロビッド（パクスロビド）の開発過程

SARS-CoV-2のゲノムが公表されるや否や、ウイルスの29種の蛋白に関し治療薬のターゲットになるか分析がはじめられた。特にウイルスが細胞内で分裂するメカニズムに着目した。パクスロビドは最先端のmain protease (Mpro) inhibitor だった。SARS-CoV-2ウイルスが増殖する際、長い蛋白の鎖をつくり、これをウイルス構成蛋白として切断する。Mproは切断に必要な酵素である。そのためMproの機能を抑制することによりウイルスは分裂に必要な蛋白を合成できない。そのためMproはSARS-CoV-2のアキレス腱である。

ファイザー社は、通常であれば8~10年かかる薬物開発を20カ月で政府への申請までこぎつけた。何がスピードアップを可能にしたのか？元々ファイザー社はSARSの抗ウイルス薬を研究していた。しかし、薬剤やワクチンが開発される前にSARSは封じ込められた。そのため、開発途中の抗SARS薬はお蔵入りしてしまっていたのである。ラッキーなことにSARS-CoV-1とSARS-CoV-2のMpro遺伝子は96%一致していたのだ。そこで彼らはSARS-CoV-1に最もよく効いたPF-00835231を蔵出しするところからはじめ、20か月という速さで申請にこぎつけたのである。

この薬物はリノウイルスのプロテアーゼの蛋白基質を真似た化合物でMproを阻害するルピントリビル (rupintrivir) をベースにしている。コロナウイルスとリノウイルスのMproは特に似ているわけではないが、グルタミンのあとでポリペプチドを切断する点で共通していた。ファイザー社はルピントリビルをよりSARS-CoV-1にフィットするように修飾した。その結果、プロテアーゼの活性化部位に共有結合し、酵素を失活させる。ファイザー社はさらにこの薬剤を注射薬 (PF-00835231) と経口薬 (PF-07321332) に分化させた。新型コロナに感染後数日はウイルスが増えるフェーズだ。その後サイトカインストームという炎症が悪化するフェーズが訪れ、重症化する。従って炎症を抑える薬は重症化してから投与しても有効だが、ウイルスの増殖を抑える薬は発症後初期に投与しないと無効である。実際インフルエンザの治療薬であるタミフルは発症後48時間以内に投与しないと効かない。そのような点を鑑みると注射薬ではなく経口薬であることが必須だ。また、地域で患者が急増した場合、注射薬であれば医療のひっ迫につながるであろう。C型肝炎ウイルスのプロテアーゼ阻害薬であるボチェプレビル (boceprevir) の構造を付加し、HIV薬の1つでチトクロームP450を阻害するritonavirと合剤にすることにより代謝を遅らせ

血中濃度を維持できるようにした。これがパクスロビド(Paxlovid)である。

ここまでの仕事は社内の特設部隊により実行された。600の化合物、80の共結晶、構造解析による薬物の発見、そして8か月後に候補薬剤を絞り込んだ。SARSの時以来、有効な薬剤を発見はしていたものの、SARS-CoV-2という新しい感染症に対する新薬ということもありそれなりの時間を要した。全く何も準備がなければ、この何倍もの時間を要したであろう。

ファイザー社は2021年3月に第1相試験を立ち上げ、7月に第2・3相試験を開始し、2022年の早期に終了する予定だ。発症3日以内にパクスロビドを投与された389例中3例(0.8%)が入院した(死亡者はゼロ)³⁵⁹。一方、ランダムに振り分けられプラセボを投与された385名中27名(7.0%)が入院してその中で7人が死亡した。奏効率は89%である。同様に発症5日以内にパクスロビドを投与された607例中6例(1.0%)が入院した(死亡者はゼロ)。一方、ランダムに振り分けられプラセボを投与された612名中41名(6.7%)が入院してその中で10人が死亡した。奏効率は85%である。89%と85%の違いは発症後3日以内に投与する方が5日以内に投与するより効果的なのか、偶然から来るものなのかは判らない。しかし、注目すべきはプラセボ群の死亡が17人だったのに、パクスロビド群では誰も亡くなった人が居なかった点だ。

中間解析の結果、パクスロビドを発症3日以内に開始すると、入院あるいは死亡のリスクが89%減少することが確認された³⁶⁰。89%の奏効率はもちろん期待以上であるし、なかなかこれを超える薬剤はでないであろう。もちろん89%を超えなくとも、80%といった同等の奏効率を持ち低価格や副作用が少ないといったことがあれば、開発を継続する価値はあるかもしれない。しかし、一部の製薬会社は開発競争での負けを認め、現在進行形の薬物開発を途中で断念せざるを得なくなるであろう。それにパンデミックになってから3年後に新薬が承認されたとしても感染が落ち着いてしまえば日の目を見ない。De novo 新薬を開発するのであれば市場で一番乗りを目指すべきである。一番乗りを目指すには近似ウイルスで有効薬物候補のスクリーニングまで済ませておくべきである。

2. モルヌピラビル

全てのRdRp抑制剤が同じように働くわけではない。多くの場合、レムデシビルもそうだが、ウイルスがRNAを伸長する際薬物を一緒に取り込んでしまうため、途中で停止してしまう。モルヌピラビルのメカニズムは多少違う。酵素がウイルスRNAを伸長する際薬物を取り込んで伸長は止まらない。その代わりに、ウイルスがモルヌピラビルを含むRNAを鋳型として複製する際、読み取りエラーを起こす。遺伝子変異が蓄積しやがてウイルスは死亡する。このように核酸のアナロ

³⁵⁹ Pfizer antiviral slashes COVID-19 hospitalizations.

<https://www.science.org/content/article/pfizer-antiviral-slashes-covid-19-hospitalizations>

³⁶⁰ Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.

グ(N-hydroxycytidine [NHC])を用いた RdRp 抑制剤は珍しい。

モルヌピラビルはもともとエモリー大学で 2013 年にベネズエラ馬脳炎 (Venezuelan equine encephalitis [VEE]) のために開発された。パンデミックが始まり、モルヌピラビルが SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV-1 そしてインフルエンザにも有効であることが動物実験で示された。エモリー大学は 3 月に Ridgeback Biotherapeutics およびメルクと契約し、2 カ月後に国際特許を取得した。モルヌピラビルは新型コロナに合わせて改良する必要もなく、よって repurposing 薬として、2020 年 4 月第 1 相試験が開始された。メルクは第 2・3 相試験 MOVE-OUT 試験を 2020 年 10 月に開始し、2021 年 10 月にその中間解析結果を FDA と EUA に提出した。

2021 年 5 月 6 日よりヨーロッパあるいはラテン米国を中心とした 20 か国、107 施設においてモルヌピラビルの第 3 相試験として二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が開始された³⁶¹。発症 5 日以内にモルヌピラビルないしプラセボを開始し、5 日間内服を継続した。対象は新型コロナ重症化因子を 1 つ以上持つもの (60 歳以上、現在癌がある、慢性腎疾患など) で、一方 48 時間以内に入院の可能性が高い場合には除外された。目標症例数は 1550 人であったが、その半数に達した 8 月に中間解析を実施したところ、モルヌピラビル群 385 例中 28 人 (7.3%) が入院した。プラセボ群では 377 人中 53 人 (14.1%) が入院した。リスク比は 0.52³⁶²、その 95%信頼区間は 0.33-0.80, P 0.002 であった。入院死亡の予防効果は 48%である。この解析結果を受け、新規登録を打ち切ったが最終的に全部で 1443 名が登録された。モルヌピラビル群 709 例中 48 人 (6.8%) が入院、そのうち 1 人が死亡した。一方、プラセボ群では 699 人中 68 人 (9.7%) が入院し、そのうち 9 人が死亡した。リスク比は 0.70、その 95%信頼区間は 0.49-0.99, P = 0.04 であった。入院死亡の予防効果は 30%、ぎりぎり有意差がついた状況である。内服開始してから 29 日以内の入院ないし死亡をイベント発生としているが、それ以降モルヌピラビル群で 1 人、プラセボ群で 3 人の参加者が死亡している。

モルヌピラビルはウイルス RNA に取り込まれ、遺伝子変異を誘導するため、理論上ウイルスの変異・進化を加速させてしまう懸念があった。このリスクは、免疫不全患者の体内ではウイルスが長期間分裂を続けるため、あるいは中途半端な薬の使い方をすると、変異のリスクを高めかねない。メルクは、治療終了時ウイルスは検出されないので心配ないと主張したが、委員会のメンバーは納得しなかったまたモルヌピラビルはヒトの DNA にも取り込まれるため、胎児組織を含む急速に分裂する細胞の遺伝子に変異を来し得る。実際ラットの胎児に変異を来している。

3. 低分子医薬品の成功確率は極めて低い

これはまず標的の探求を行い、何千何万という化学合成物の中からスクリーニングで選んだも

³⁶¹ Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16.

³⁶² 独自に計算した。

の中からはリード化合物の最適化、ここまでの探索研究で2~3年を要する。しかしファイザーは2003年にSARSがパンデミックになった際、途中まで抗コロナウイルス薬を開発していたのだ。だから早くできた。

動物実験や毒性試験などの非臨床試験に3~5年、臨床試験に3~7年、承認・発売に1~2年かかる。臨床試験に進んだからと言って発売されるとは限らない。アメリカにおいて2020年時点で第1相試験の結果が承認されるのは全体の11%、第1相試験から第2相試験に進むのが43%、第2相試験から第3相試験に進むのが34%、第3相試験の結果で承認を受ける確率が72%である³⁶³。掛け算すると第1相試験にこぎつけた薬物でも第3相試験の結果が承認される確率は僅か10%に過ぎない。製薬会社にとって低分子医薬品の開発は時間もかかれば成功確率も低いので博打のようなものである。つまり、低分子医薬品の成功確率は極めて低い。

従来の低分子医薬品が化学合成で製造されるのに対して、バイオ医薬品は微生物や細胞を使って製造する。製造プロセスが複雑であり、低分子医薬品よりも開発費用・製造費用が高い傾向にある。また、低分子では生産スピードをコントロールすることは容易だが、細胞の増えが悪いなどといった不測の事態により予定生産量を大幅に下回ることもあり得る。しかし、バイオ医薬品は低分子医薬品より標的分子への特異性が高いことから、低分子医薬品に比べ効果が劇的であり、副作用も予見可能性が高い。

そのような理由から近年、バイオ医薬品が医薬品市場に占める割合は上昇傾向にある。特に売上額上位100位以内の医薬品に限定すると2019年時点でバイオ医薬品の割合が約半数を占める³⁶⁴。コロナ前からバイオ医薬品は医薬品分野の中でも成長領域であると目されていたが、上記のように新型コロナでそれが加速し、かつ証明された格好だ。そのためバイオ医薬品の開発は今後さらに加速するであろう。しかし、「低分子医薬品からバイオ医薬品へ」という世界の潮流の中で日本製薬企業の存在感は薄い³⁶⁵。

第7章 過去に世界を襲った感染症危機のケース

³⁶³ Fernando K, Menon S, Jansen K, Naik P, Nucci G, Roberts J, Wu SS, Dolsten M. Achieving end-to-end success in the clinic: Pfizer's learnings on R&D productivity. Drug Discov Today. 2022 Mar; 27(3): 697-704.

³⁶⁴ バイオ CMO/CDMO の強化について.

https://www.meti.go.jp/shingi/kai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/pdf/011_09_00.pdf

³⁶⁵ バイオテクノロジーが拓く『ポスト第4次産業革命』

https://www.meti.go.jp/shingi/kai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/pdf/009_04_00.pdf

第1節 グローバル化、地球環境変化、そしてパンデミック

感染力が強く致死率も高い感染症がパンデミックになり、かつこれが年余に及ぶと、大勢の命が奪われるだけではなく、社会経済的にも大きな混乱を招く。2019年12月よりはじまった新型コロナのパンデミックでは世界でおよそ6億人が感染し650万人が死亡した。超過死亡モデルで計算すると、その3倍が死亡したと推定されている³⁶⁶。

しかし、人類の歴史を振り返ると新型コロナのパンデミックが最悪というわけではない。1918年から1921年の3年にわたって流行した悪名高き新型インフルエンザのパンデミック、スペイン風邪では世界で4000万から6000万人、日本で50万人の命が奪われた。また黒死病（ペスト）や天然痘が大流行した際、地域の人口が数十分の1にまで激減し、歴史を変えることすらあった。

よって今後、感染力と致死率が新型コロナ以上に高い感染症がパンデミック化する可能性も念頭に置くべきである。例えば感染力は新型コロナのオミクロン株並に強く、致死率は2003年に流行したSARSのように10%に至るようなSARS-CoV-2のパンデミック、あるいは未知の感染症：Disease Xを想定しておかなくてはならないということである。

さらにグローバル化と歩調を合わせるようにパンデミックの間隔はせばまりつつある。特に最近四半世紀が顕著だ：1999年ニパ；1999年ウエストナイル；2003年SARS；2004年H5N1高病原性鳥インフルエンザ；2012年MERS；2013年～2016年エボラ；2015年ジカ熱；2019年新型コロナ。

1918年のインフルエンザパンデミック、いわゆる悪名高きスペイン風邪以来およそ100年が経過して新型コロナが発生した。では次のパンデミックも100年後に発生するのだろうか？下記の如くグローバル化が加速する中、もっと早いペースで次のパンデミックは発生すると見るべきだ。事実、その規模は大きくなり、かつパンデミックとパンデミックの間の期間も短縮しつつある。21世紀に入り、森林伐採や農地開拓が進み、ヒトとコウモリが遭遇する機会が増え、自然環境破壊によりエコシステムが崩れ、人口、特に都市に人口が集中し人と人との接触の機会が増え、観光やビジネスを含め、国境を超えた世界の人々の往来が著しくなったことが要因であろう³⁶⁷。

³⁶⁶ 1. World Health Organization. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. WHO May 5, 2022. <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>. Accessed June 13, 2022.

³⁶⁷ Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, Mulembakani P, Rubin E, Wolfe N. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, Nugent R, editors. Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17. PMID: 30212163.

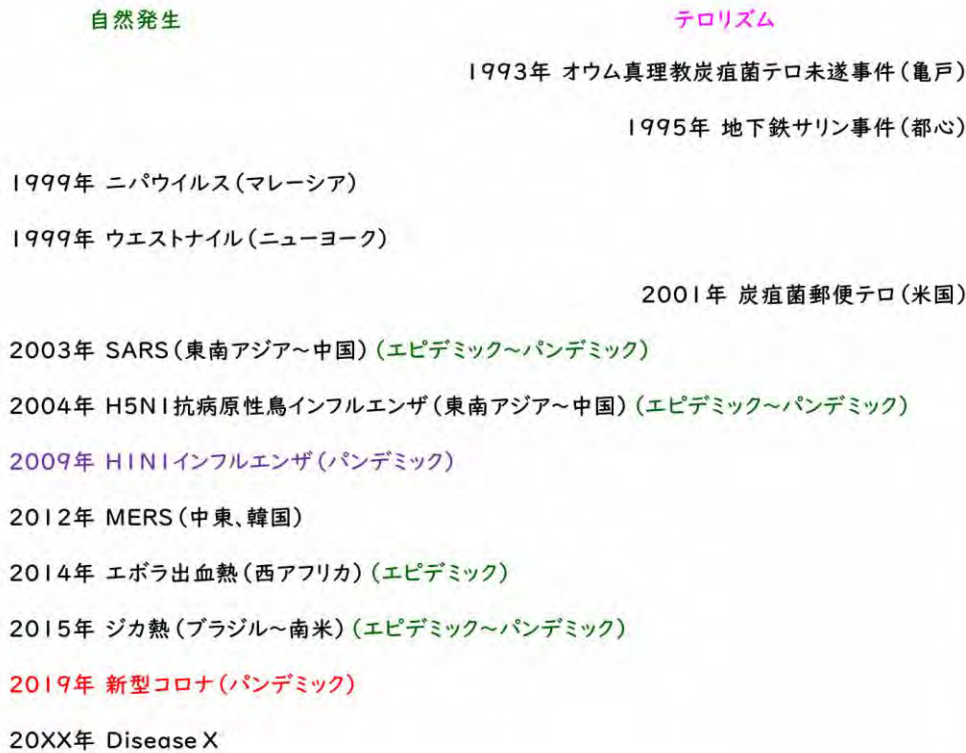


図 1. グローバル化で加速するパンデミック

第 2 節 SARS 新型コロナの元祖

1. 概要

急性呼吸窮迫症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome: 以降 SARS と略す) は 21 世紀最初のパンデミックとなった。SARS は 2002 年 11 月に中国広東省でくすぶってはいたものの、年が明け春節のタイミングに世界で暮らす中国人が香港に帰郷した。メトロポール・ホテルの宿泊者の間で感染し、潜伏期間中にウイルスは人と共に飛行機で移動しベトナム、シンガポール、カナダなど 5 大陸 26 か国に感染を拡大した。そして、7 月 5 日に終息宣言が出されるまでに 7,322 人が感染し、774 人が死亡した³⁶⁸。グローバル化が進んだ今日、ウイルスは感染者と共に飛行機で移動する。SARS のパンデミックは、グローバル化の負の側面として、地球のどこかで発生した新しい感染症が翌日には世界中に飛び火してパンデミックを引き起こすことも十分あり得ることを示した。

一方、グローバル化はプラスの側面も大きい。WHO が国際協力を呼びかけ SARS ウイルスのゲノ

³⁶⁸ Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2431-41.

ム解析が2週間で完了した点は注目に値する^{369 370 371}。しかし、解析結果に基づき PCR 検査は可能になったが、ワクチンや治療薬が開発されたわけではなかった。これらができる前に感染は終息してしまったのである。僅か数か月で封じ込め可能であった理由は、もちろん医療従事者や各国政府の奮闘努力も見逃せない。しかし、SARS ウイルスの感染力が思っていたほど強くなかったからである。発症後4～5日してから感染力を増し、10日してからスーパースプレッダー³⁷²となる。よって、発症してから3日以内に個室に隔離すれば封じ込めることができるはずで、実際に可能だった。人類は単にラッキーであったのだ。開発途中だったワクチンや治療薬候補を捨てずにおいた研究者達がいたから、新型コロナでもワクチンや治療薬の早期開発に繋がった。

2. 発症後4日以内に隔離されるようになると感染者数も減少に転じた

2007年9月3日から14日、ロンドンのインペリアル・カレッジで感染症疫学のセミナーが開催された。高病原性鳥インフルエンザがパンデミック化してスペイン風邪が再来するのではないかと取り沙汰されており、感染症数理モデルの基礎から勉強するため私はセミナーに参加した。感染症数理モデルの大御所ロイ・アンダーソン教授とニール・ファーガソン教授の講義を受けられるとあって、WHO や CDC のスタッフらや各国の国立研究所からの専門家も多数参加していた。

私はクラスの最後に、香港における1,122人のSARS患者のデータを使って「SARS封じ込めに有効だった対策は何であったか？」をテーマに発表した。

まず香港のSARS流行曲線を描く(図1)。2月17日からアウトブレイクがはじまり、患者発生数は3月下旬をピークにその後急速に減少した。

³⁶⁹ Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15; 348(20):1953-66.

³⁷⁰ Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003 May 30; 300(5624):1394-9.

³⁷¹ Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003 May 30; 300(5624):1399-404.

³⁷² 1人で10人以上に感染させる患者。

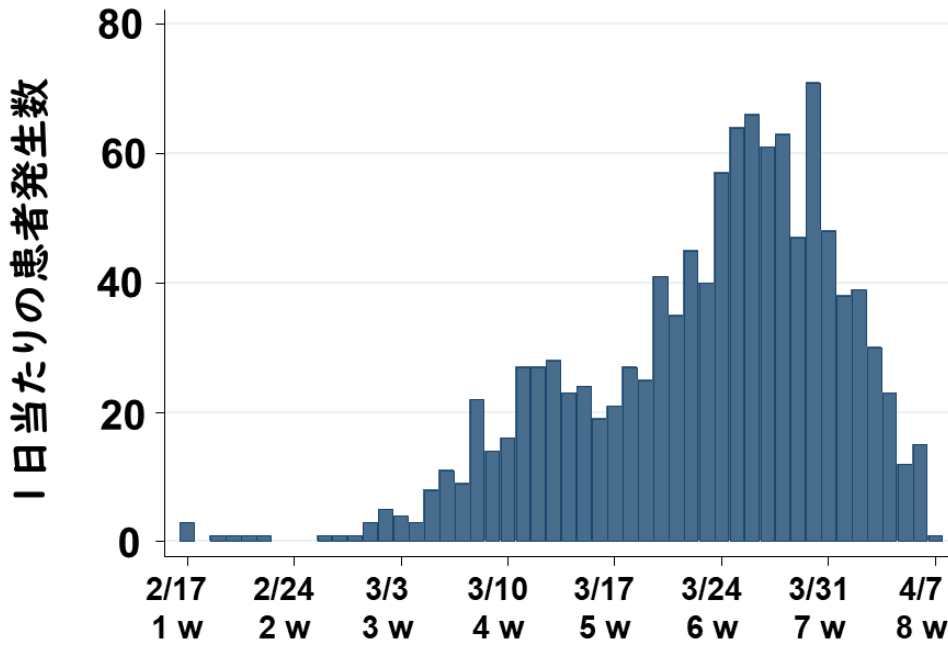


図 1. 香港の SARS 流行曲線 (著者オリジナル)

発症から入院隔離までの日数を縦軸に、アウトブレイク発生からの週数を横軸に描いた(図2)。アウトブレイク初期、発症してから入院隔離までに中央値で8日以上かかっている。一方、週数が進むにつれその日数が短くなっていくのがよく判る。感染症流行曲線の横軸は発症日である。新型コロナの場合、ほとんどの流行曲線はPCR検査での診断日となっているが、これは正式のやり方ではない。発症した日に診断されることもあれば、数日後に診断されることもあり、ひどい場合死亡時に陽性とすることもあろう。このように発症日からずれを生じれば、バイアスとなる。そのため、PCR診断日で流行曲線を描くと介入効果の判定を誤る。

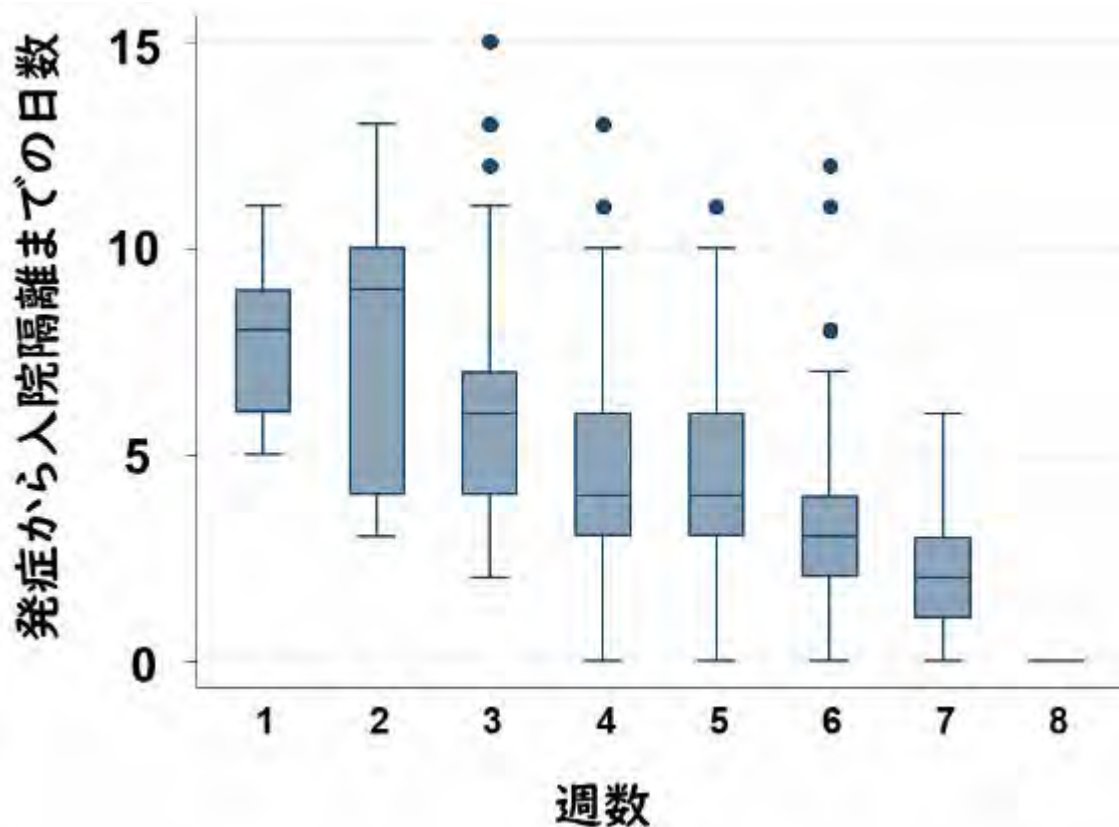


図2. 発症から入院隔離までの日数と週数の関係

最後に週数、発症から入院隔離までの日数、そして新規発症数の関係をもてみる（図3）。その結果、発症から隔離までの日数中央値が第6週で3日にまで短縮されており、第7週以降新規発症数は減少に転じている。

週	発症—隔離	新規発症数
1	8	7
2	9	11
3	6	71
4	4	164
5	4	234
6	3	429
7	2	205
8	0	1

図3. 週数、発症から入院隔離までの日数、そして新規発症数の関係

マーク・リップスティッチ教授の調査によると、発症5日目以降患者は他者に感染させるようになり、さらに8日目以降感染力を更に増し、1人で10人以上に感染させるようなスーパースプ

リーダーとなる³⁷³。ということは、発症から4日以内に入院させ隔離措置をとれば、2次感染をブロックできるので、感染は収束するはずである。実際、75%が発症後4日以内に隔離されるようになると感染者数も減少に転じた。

3. 教訓：潜伏期間中に感染させる新型コロナを SARS のように封じ込めることはできない

2020年1月中ごろ、フジテレビの番組ディレクター（D）から私（U）のもとに電話があった。

デ：先生は武漢で発生している肺炎についてどう思いますか？

浦：情報が限られているので、まだ何とも言えません。もしも、医療関係者も同じ肺炎に罹って入院するようでしたら、再度連絡をいただけますか？

数日後……

デ：先生、ドクターも同じ肺炎にかかっているようです。しかも死亡者がでました。

浦：（以下電話インタビューでの回答）2003年にパンデミックとなった SARS のときも、医療関係者が患者さんから感染しました。今回の新型コロナも SARS のときと同じパターンです。死者の数も増えてきました。幸い日本には SARS の発生はありませんでした。しかし、あれから17年経ち、今では多くの観光客が中国から訪れます。日本にいつこの新しいコロナウイルスの感染症が入ってきてもおかしくはありません。注意が必要だと思います。

1月26日（日）夜8時過ぎに、フジテレビ「Mr. サンデー」のディレクターから電話が入る。

デ：先生、今どこにいますか？ スタジオに来て新型コロナに対するコメントをもらえますか？

9時過ぎにスタジオに到着。ディレクターから以下の説明を受ける。

デ：中国当局が今日記者会見で以下の点を公表しました。

- ・潜伏期間中に感染する
- ・潜伏期間は最短1日、最長14日
- ・感染拡大を抑えるにはまだ時間がかかる

以下、ディレクターとの会話。

浦：これは SARS と違ってかなりやっかいなウイルスですね。これから世界は大変なことになるかもしれない。

デ：あとわれわれのほうで調べる点はありますか？

浦：中国当局が発表する日々の死者数のデータはありますか？

夜10時からの本番には台本や打ち合わせなしのアドリブで臨んだ。

浦：SARS では、発熱など発症してから4~5日して急に感染力を増します。そのため発症後3日

³⁷³ Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, Gopalakrishna G, Chew SK, Tan CC, Samore MH, Fisman D, Murray M. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. Science. 2003 Jun 20; 300(5627):1966-70.

以内に入院させ個室に隔離し、医療従事者も防護策を講じれば、理論上これを封じ込めることができます。実際、2002年11月から発生したこの感染症は世界で約8000人の患者と800人の死者を出しましたが、人々の努力により2003年7月に封じ込めに成功しました。SARSの場合、風邪症状だけで終わるような不顕性感染はなく、感染したら全員が肺炎を発症します。そのため症状のある人にだけ注意を払っていただければよかったです。しかし、新型コロナウイルス感染症では中国政府の発表した「潜伏期間中にも感染させる」ことが事実であるとする、診断がついたときにはすでに複数人に感染させてしまっているわけで、SARSと同じ対策（発症してから誰と接触したかを調べ、接触者を自宅で隔離する）で封じ込めることは理論上不可能です。また、武漢での死者数が2日で2倍のペースで増えており、2月中にはSARSの死者数を超え、やがてパンデミックになることが予想されます。今年の東京オリンピックの実施も難しいかもしれません。

このようなコメントをアドリブでできたのも、SARSの実データをStataを使って統計解析をしていたからだと思う。

翌日多くのメディアから電話があった。私自身、新型コロナはやがてパンデミックになり、多くが亡くなり、経済も麻痺するであろうと予想した。そのため、初動が重要である。しかし、日本政府は武漢へのチャーター機の派遣を決めただけで動きが見えない。そこで、可能な限り、メディアからの出演依頼に応えるように決意した。

同週より複数のニュース番組に出演し、以下のコメントをした。

- ・ 熱がでない場合もあり、普通の風邪と区別がつかないので、外来でできるような簡易検査の開発が望まれる。
- ・ 武漢からのチャーター便では潜伏期間も感染させる可能性があるため、14日間検疫するべきなのではないか。
- ・ チャーター機で帰国した200人のPCR検査をしたところ、無症状で検査が陽性になった。インフルエンザでは2～4日の潜伏期間中に検査が陽性になることはまずない。この陽性者があとなって発症すれば潜伏期間であり、潜伏期間の最大14日間を経ても発症しなければキャリア（ウイルスを持っているが発症しない）と考えられる。
- ・ クルーズ船乗客乗員間でインフルエンザが流行し死亡者がでることもあるので、ダイヤモンド・プリンセス号では14日間検疫するべきではないか。
- ・ 屋形船での集団感染があり、密閉空間での会食がクラスターを発生させる可能性がある。換気をすることが重要だ。
- ・ SARSのように封じ込めることはできないのでワクチン開発を急ぐべきである。

私の発言が政府の耳に届いたかは不明である。しかし、私の発言と政府対応は合致していたと思う。

第3節 ニパ 次のパンデミックは新型ニパか？

1. 概要

1998年9月末、マレーシア北部イポーにおいて人と豚を死に至らしめる感染症アウトブレイクが発生した。マレーシア政府は「またいつもの日本脳炎アウトブレイクだろう」と高を括っていた。日本脳炎はウイルスをもつ豚を蚊が刺し感染 - この感染蚊が人を刺すことにより発症する。これに感染するとまず軽い頭痛やめまいを覚える。やがて脳の炎症が進み激しい頭痛や意識障害の症状が現れる。死亡することも多い。そこで、政府は感染流行地域と養豚場エリアを中心に殺虫剤の散布とワクチンを日本から緊急輸入して養豚業者と周辺住人に接種するなどの日本脳炎対策を強化した。

しかし、1999年になってマレーシア国内に感染が拡大していき、患者数も死亡者数も増え続けるばかりだ。ワクチンを接種した人たちも発症する。保健省主催の会議の場で、感染患者を診療した医師からは「この感染症は本当に日本脳炎なのか？別のウイルスが原因なのではないか？」と疑問が呈された。それから2週間以上討論を重ねたが国内では埒が明かない。そこで、マレーシア大学の臨床微生物学教室に所属する若手小児科医チュア・カウ・ビン先生が、アメリカ疾病予防管理センター（CDC）に検体を持っていき、専門家の判断を仰ぐことになったのだ。

CDCの電子顕微鏡でウイルスの形態を確認したところ、日本脳炎ウイルスではなく、パラミクソウイルス科に属する新種のウイルスであることが判明した。パラミクソウイルスは通常飛沫で感染し、呼吸器系や脳神経を侵す。ウイルスのRNAゲノム配列は5年前にオーストラリアで発見されたヘンドラウイルスのそれと70%一致していた。この感染症アウトブレイクを引き起こした原因ウイルスがマレーシアのスンガイニパ村に住む患者から分離されことに因んで「ニパウイルス」と命名された。

原因ウイルスの発見がターニングポイントとなった。蚊の駆除もワクチンも全く意味を成さないからだ。マレーシア政府は方針を大転換した。マレーシア当局は村民を村外に避難させ、逆に豚が村外に出ないように軍が介入して閉鎖した。まずは2万頭の豚を処分。軍が豚を溝に追い込み銃殺した。豚の甲高い声がひびきわたった。マレーシア南部の死者が48人に達した頃、政府はさらに厳しい措置に転じた。土地を浄化するため養豚場をブルドーザーで一掃した。感染の有無にかかわらず100万頭を処分したのだ³⁷⁴。

1999年6月、やっと流行は終息した。また、隣国シンガポールにも飛び火したが、マレーシアからの豚の輸入を禁止したことで終息した。この間にマレーシアでは265人の脳炎患者が発生、そのうち105人が死亡した。致死率は40%である。シンガポールでは11人の脳炎肺炎患者と1人の死亡を出した。

このときニパ脳炎はマレーシアとシンガポールにしかみられておらず、パンデミックというよりはエピソードという方が正確かもしれない。そのためニパ脳炎のことはあまり知られていない。

³⁷⁴ 浦島充佳著「パンデミックを阻止せよ」化学同人

2. インドのケララ州でオミクロン並の感染力、エボラ並の致死率に進化したニパのアウトブレイクが発生した

一度封じ込められた SARS は封じ込め不可能な SARS-CoV-2 に進化して再び現れた。ニパウイルスで同様の進化が起こっている。

1998 年から 1999 年、マレーシアで発生したニパは脳炎の型をとり、致死率 32%、神経後遺症 15%であった³⁷⁵。ヒトからヒトへの感染がなく、そのため封じ込めは比較的容易で、パンデミックにも至りようが無かった。それ以降、マレーシアではニパ患者は発生していない。

2001 年以降、ニパはバングラデシュやインドで小流行(クラスターやアウトブレイク)を繰り返している。この点、エボラ出血熱が 2014 年の西アフリカ・エピソードに至るまで小流行を繰り返していたのに似ている。またニパは他者に感染させるのは 10 人に 1 人であるが、中に 1 人で大勢に感染させるスーパースプレッダーが存在していた³⁷⁶。この点 SARS や SARS-CoV-2 にも似る。

2018 年 5 月 2 日から 29 日の間、インドのケララにて 23 名のニパ感染症によるアウトブレイクが発生し、21 人が死亡した。致死率 91%で極めて高い。しかも 6 人が発症してから 3 日以内で死亡するなど、極めて経過も早かった。さらに 23 人中 20 人 (87%) が気道感染症状を呈し、咳による飛沫で感染が広がった^{377 378}。マレーシアで見られたニパはヒトからヒトに感染しなかったため、病気の豚にさえ近づかなければよかったが、今回のアウトブレイクでは明らかにヒトからヒトに感染しているのだ。以下がその詳細である。

きっかけは 2018 年 5 月 17 日、インドのケララ州コジコーデ区の 28 歳男性が発熱を主訴に受診したことだった。入院後、ミオクローヌスと頻拍、高血圧となり、やがて心筋炎、循環不全を起こした。同日、患者の父親と叔母も発熱し嘔吐し、入院後同様の経過をたどったのである。この男性の 27 歳の弟が 12 日前に類似の症状で死亡していた。家族内の脳炎クラスターを認めたことから、主治医は検体をケララから 300 km 以上北にある国の研究機関の 1 つに送り原因ウイルスの解析を依頼した。18 日夜にはニパ脳炎であることが判明した。インドの地方都市でありながらわずか 1 日で診断できたことは称賛に値する。

インドではニパのアウトブレイクを 2001 年と 2007 年の 2 回経験していた。当時は研究室のレ

³⁷⁵ Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27; 342(17):1229-35.

³⁷⁶ Nikolay B, Salje H, Hossain MJ, et al. Transmission of Nipah Virus - 14 Years of Investigations in Bangladesh. *N Engl J Med.* 2019 May 9; 380(19):1804-1814.

³⁷⁷ Arunkumar G, Chandni R, Mourya DT, et al. Outbreak Investigation of Nipah Virus Disease in Kerala, India, 2018. *J Infect Dis.* 2019 May 24; 219(12):1867-1878.

³⁷⁸ Sadanadan R, Arunkumar G, Laserson KF, et al. Towards global health security: response to the May 2018 Nipah virus outbreak linked to Pteropus bats in Kerala, India. *BMJ Glob Health.* 2018 Nov 9; 3(6):e001086.

ベルが不十分でアメリカ CDC に検体を送らなければならなかった。その後、世界健康安全保障アジェンダ (GHSA)³⁷⁹によるトレーニングを受け、今回は GHSA の指導の基、自国内研究施設の次世代シーケンサーを使ってマレーシア、シンガポール、バングラデシュ、西ベンガルで検知されたニパウイルスのゲノムと対比しながら、しかも迅速かつ正確に診断できたことになる。

全部で 23 人のアウトブレイクがコジコーデ区内 3 つの病院内で発生した。5 月 2 日、最初の患者 (27 歳弟) は熱をだし筋肉痛を訴えた。嘔吐も加わったため翌日病院を受診、様子を観たが軽快する兆しは無い。そこで 13 人の入院する病室に入院することになった。4 日、彼は 39.4 度の高熱、腹痛、嘔吐、知覚異常、しつこい咳の症状を呈していた。5 日、患者は自家用車で別の病院へ転院したが、車中何度も吐いた。横には父親が同乗していた。患者は CT を撮って病棟に上がったが、その日のうちに死亡している。発症から 3 日後に死亡という極めて速い経過だ。先に示した通り、この最初の患者から 3 人の同居家族 (兄、父、叔母) が感染しているが、潜伏期間中に感染したのか、それとも発症後に感染したのかは不明である。地域のオオコウモリ 52 匹を調べ 10 匹からニパウイルスを検知したことから、最初の患者はコウモリなど環境中動物からの感染かもしれない。だが、他は人から人への感染であることは間違いない。

最初の患者は家族、同じ病室や隣ベッドの入院患者、看護師など 9 人に感染させた。患者が別の病院に転院してからさらに 10 人に感染させた。よって、最初の患者は合計 19 人に感染させたことになる。そして、この 19 人のうち数名が入院中に別の入院患者 3 人に 2 次感染させた。このタイミングで感染防護を講じたため、3 次感染は発生していない。2003 年にシンガポールで SARS と判らず大部屋に入院させた患者がスーパースプレッダーとして病室や転院先病院で次々と感染を広げたパターンと酷似している。しかし、翌 19 日、インド厚生省は多職種 (インド CDC、科学者、医師、獣医、救急隊、デリー病院医師など) からなるチームを現地に派遣し、患者隔離と医療スタッフに防護装備を届けただけではなく、日々の状況を厚労省に伝えた。政府はインド CDC 内に戦略的健康オペレーションセンター (SHOC) を立ち上げ、国の危機管理を支援した。

ゲノム解析ではマレーシアで発生したニパウイルス (NiV-M) に 85%、バングラデシュで発生したニパウイルス (NiV-B) に 96% 一致していた。この事実は NiV-M から 15%、NiV-B から 4%、別の遺伝子配列と置き換わったとも解釈できる。ニパは年次を重ねるにつれ遺伝子変異を繰り返すことにより進化を続け、その性格を変化させていることが判る。NiV-M は人に無害の方向に進化しているかもしれないが、NiV-B は致死率と脳炎だけではなくウイルス性肺炎を引き起こすことで飛沫によるヒトからヒトへの感染力を増したことでパンデミックになり易い危険なウイルスに進化しつつあるのかもしれない。

今回のアウトブレイクに際しインドの地方 (ケララ州政府 ICMR) および政府の危機管理対応は極めて迅速であった。オーストラリアからモノクローナル抗体 m102.4、抗ウイルス薬であるリバビリンを数日で輸入した (日本では C 型肝炎用に保険適用になっている)。リバビリンは 1998/1999 年のマレーシアで発生したニパ感染症アウトブレイクの際、140 人に使用された。使用を拒否

³⁷⁹ <https://ghsagenda.org/>

した人 54 人と比べて死亡率が 36%も低かった³⁸⁰。しかし、ランダム化臨床試験ではないため、実際のところ有効なのか否かは不明である。ケララ州の 23 人中 6 人にリバビリンが投与され 2 人が死亡を免れたが投与を受けなかった 6 人は全員死亡した³⁸¹。しかし、死亡した 6 人は経過が早く投与できる余裕が無かったのかだけかもしれない。

3. 教訓：森林を焼いて農地に変えたことで、ニパ脳炎のアウトブレイクが発生し、進化し続けている

ニパのアウトブレイクは何故 1998 年にマレーシアで発生したのか？ 森林伐採や温暖化などの地球環境変化が背景にある。ニパ感染症のアウトブレイクが発生する前年の 1997 年から 1998 年にかけて森林を焼いて農地に変えた。この煙によりコウモリが燻し出された。また、1997 年から 1998 年のエルニーニョ現象で旱魃が発生した。以上の悪い条件が重なりマレーシアの森林に住んでいたオオコウモリが果実などの食べ物や住処を失い、栄養状態が悪化して、免疫を落とし、自然宿主ではあるが、その体内でニパのウイルス量が増えた。伐採されたエリアに果樹園と養豚場の兼業農家が住み着いた。森林のオオコウモリが果樹園の果実をかじり、これが豚にこぼれ出て、豚から人に感染が伝染した。よってアウトブレイクの元凶は森林破壊であったと考えられる。

森林伐採が行われなくなったマレーシアでは 1998 から 1999 年にアウトブレイクを最後にニパ感染症の発生はない。日本では人口は減り始めているが、世界の人口は増え続けている。人口が増えた分、森林を伐採し農地を拡大し食料を作らなくてはならない。2015 年の森林伐採の地域を示す。インドネシアを中心とした東南アジア、タンザニアを中心としたアフリカ、ブラジルを中心とした南米で森林伐採が進んでいる。森林伐採され農地が変わっているのだ。このことで住処を失ったコウモリや他の動物が人里に出てくれば、彼らと人の接点ができる。そして第二、第三のニパが発生する可能性が高まるだろう。エボラも新型コロナもオオコウモリが自然宿主なので同じことだ。森を守ることは温暖化対策にもつながる。

³⁸⁰ Chong HT, Kamarul zaman A, Tan CT, et al. : Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol*. 2001; 49(6): 810-3.

³⁸¹ Chandni R, Renjith TP, Fazal A, Yoosef N, Ashhar C, Thulaseedharan NK, Suraj KP, Sreejith MK, Sajeeth Kumar KG, Rajendran VR, Remla Beevi A, Sarita RL, Sugunan AP, Arunkumar G, Mourya DT, Murhekar M. Clinical Manifestations of Nipah Virus-Infected Patients Who Presented to the Emergency Department During an Outbreak in Kerala State in India, May 2018. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24; 71(1): 152-157.

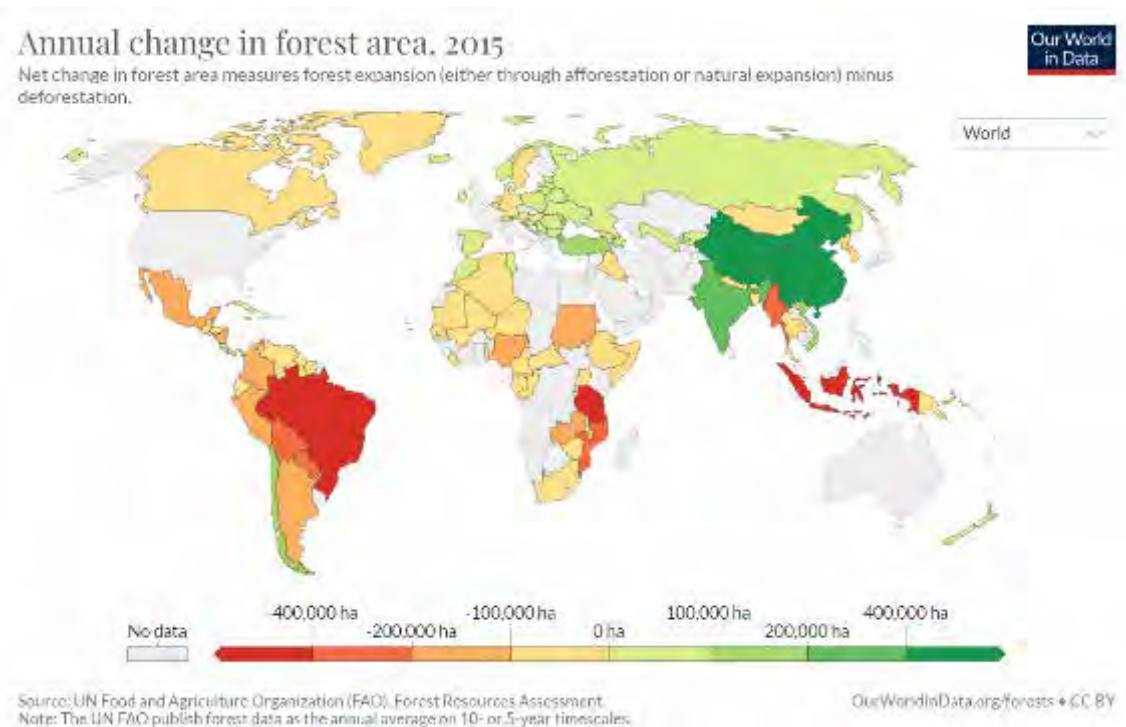


図1. 2015年の森林伐採³⁸²

もう1つ注目すべき点は、1998年のマレーシアでのアウトブレイクでは豚から人にしか感染しなかった。しかし2018年のインドでのアウトブレイクではヒトからヒトへ感染している。しかも最初の患者は19人に感染させ、かつ致死率は9割を超えた。これは2003年に発生したSARSが進化して2019年にSARS-CoV2として再び姿を現したときと似ている。そのような理由からパンデミックシナリオは新型ニパとした。

第4節 エボラ出血熱 医薬品の開発に大規模臨床試験は欠かせない

1. 概要

1976年9月にエボラ出血熱がザイールで発見されて以来、アフリカでは大小のアウトブレイクが繰り返されてきた³⁸³。ところが2013年12月、ギニアで発生したアウトブレイクは違っていた。2014年には国境を越えリベリア、ナイジェリア、シエラレオネなどの西アフリカ諸国に広がり、2016年までに500人の医療従事者を含むおよそ29,000人の感染者と11,000人の死亡者をだした。過去最大規模のエピデミックに発展したのである。現地に入った欧米人が感染し帰国して

³⁸² Which countries are gaining, and which are losing forest? Our world in data.
<https://ourworldindata.org/deforestation>

³⁸³ Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. N Engl J Med. 2020 May 7; 382(19):1832-1842.

院内感染を引き起こす事態も発生するなど³⁸⁴パンデミック寸前までいった。西アフリカ諸国の経済的損失は22億ドルに及び、国際社会もこれに39億ドルを拠出する結果となった³⁸⁵。

2015年5月に世界194か国がWHOに集まりエボラ出血熱エピソードを予防するための研究開発計画会議³⁸⁶が開催された。「この西アフリカにおけるエボラ出血熱エピソード被害の甚大さを真摯に受け止めるべき」というのは共通認識だった。問題は「どうやって次のパンデミック被害を縮小するか？」だ。そこで「今まで10年以上を要したワクチンや治療薬の研究開発を1年未満に短縮するため」の具体的戦略が話し合われた。もちろん、先進国は会議よりも前に研究開発を進めていた。しかし、臨床試験の規模があまりにも小さかったため、そのほとんどで結論を得ることができなかったのである。これに対して、アメリカ科学アカデミーは「十分な人数を対象とした本格的ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。英国も同様に考え国が臨床研究を資金面だけではなくシステム面でバックアップする臨床研究ネットワークを構築・強化した³⁸⁷。エボラ出血熱エピソードは西アフリカに留まったにもかかわらず世界、特に欧米諸国を覚醒させた。一方、日本のパンデミックに対する危機意識は高まらなかった。

2. 遂にエボラ出血熱に対するワクチンが開発された

ザイールエボラウイルスの表面に発現された糖蛋白抗原の遺伝子を複製能力のある水疱性口内炎ウイルスベクターに組み込みワクチン化(rVSV-ZEBOV)した。この弱毒化した水疱性口内炎ウイルスは体内で増えるが、エボラウイルスが増えるわけではないので、基本的に問題にはならない。このワクチンはカナダ公衆衛生庁(Public Health Agency of Canada)が開発し、米国メルクが買い取った。動物実験で有効であることが示されていたが、ヒトでは未知数だった(試験名はEbola ça Suffit!)で、「エボラはもうたくさん[Ebola that's enough!]」という意味)。

西アフリカでエボラ出血熱がエピソードになった時期の2015年3月から2016年1月、流行国であるギニアとシオラレオネにおいて、WHO、ロンドン大学衛生熱帯医学大学院、フロリダ大学、ベルリン大学、ケープタウン大学、ハンブルグ大学などの国際共同研究チームは、rVSV-ZEBOVワクチンの非盲検クラスター・ランダム化臨床試験をシエラレオネとギニアの流行地域で実施した³⁸⁸。このランダム化試験はユニークで、あるエボラ患者がでたら、その患者と濃厚接触した人達、

³⁸⁴ Munster VJ, Bausch DG, de Wit E, Fischer R, Kobinger G, Muñoz-Fontela C, Olson SH, Seifert SN, Sprecher A, Ntouni F, Massaquoi M, Mombouli JV. Outbreaks in a Rapidly Changing Central Africa - Lessons from Ebola. *N Engl J Med*. 2018 Sep 27; 379(13):1198-1201.

³⁸⁵ World Bank Group. 2014-2015 West Africa Ebola crisis: impact update. May 10, 2016

³⁸⁶ https://www.who.int/blueprint/what/improving-coordination/workstream_5_document_on_finance.pdf

³⁸⁷ <https://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0760-x>

³⁸⁸ Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4; 389(10068):505-518.

さらにこの濃厚接触者と濃厚接触した人達に直ちにワクチンを接種する群と、21日後に接種する群とを接種される濃厚接触者個人ではなく感染者と一連の濃厚接触者集団（クラスター）をランダムに振り分け、接種後10日以降のエボラ出血熱発症者の頻度を両群で比較した。患者に最も濃厚接触した人から順番に接種していくとあたかもリングのように見えることからこの名が付けられた（下図）。天然痘を撲滅した際の手法である。

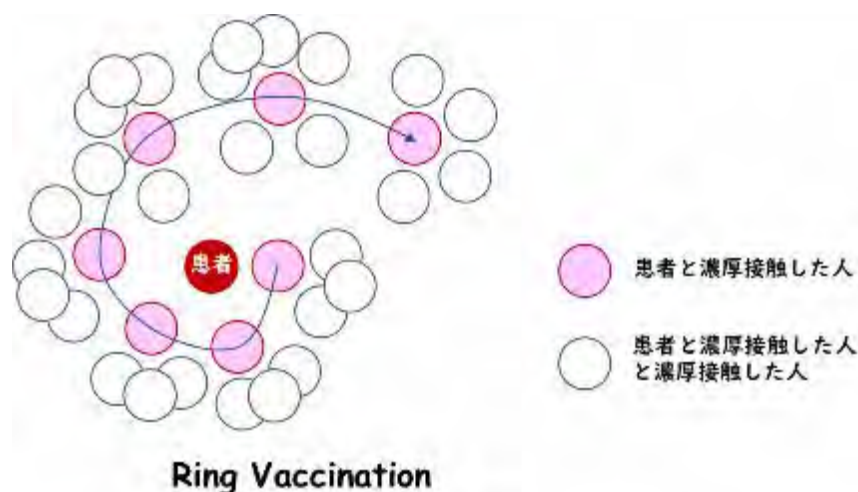


図1. リング・ワクチン接種

通常のランダム化試験では対象群としてプラセボワクチンを本当のワクチンと同時並行的に接種して比較する。致死性感染症を目前にして現地の人々は恐怖を感じていたに違いない。しかし人道的使用と称して全ての濃厚接触者にワクチンをしてしまっただけではワクチンが効くのか否か、効くとしたらどの程度かを科学的に証明できない。そこで研究者らは全員に接種するが、クラスター毎に即接種する場合と潜伏期間最長21日後に接種する場合をランダムに振り分けたのであろう。この試験ではプラセボを使わず濃厚接触者全員に本当のワクチンを接種することで現地の人々の理解を得、接種するタイミングをずらすことで科学性を担保しようとしたのかもしれない（論文には記載がない）。

2,119人が直ちに接種を受け、2,041人が21日後に接種を受けた。前者では誰もエボラを発症しなかったが、後者では16人が発症した。予防効果100%（95%信頼区間：68.9%～100.0%； $P = 0.0045$ ）である。副反応として、1人が発熱、1人がアナフィラキシー反応、もう1人がインフルエンザ様症状を示した。この3人はいずれも速やかに回復した。

エボラ出血熱の潜伏期間は2日から21日と幅があるが、平均10日である。天然痘も7日から19日と比較的長い。ウイルスが感染し、体内で増え、臨床症状が出現するまでに間があるということである。一方、ワクチン接種により抗体価が上昇するなどには10～14日前後の時間が必要だ。そのため、ウイルスに感染した直後にワクチン接種してこれによる免疫がウイルス増幅よりも先に立ち上がってくれば、発症しない。これがリングワクチネーションの理論だ。よってリン

グワクチネーションは潜伏期間が長い場合に適応となる。しかし、副作用がほとんどなければ、平時に広くワクチン接種をすすめることも推奨される。エボラ出血熱の場合潜伏期間に幅があるので、リングワクチネーションはあくまで緊急時と考えるべきだ。しかし、通常とは異なる臨床試験方法で構築されたエビデンスであったが、2019年11月12日、WHOはメルク社のrVSV-ZEBOVをエボラ出血熱に対するワクチンとして承認した³⁸⁹。ほぼ同時にアデノウイルスベクターを用いたエボラワクチンの第I相臨床試験が実施され、その安全性と抗体価上昇が示された³⁹⁰。

3. 教訓：十分な人数を対象とした本格的ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である。

2013-6年の西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピデミックが米国 Biodefense 戦略の転換点となった。およそ 29,000 人の感染者と 11,000 人の死亡者をだした過去最大規模のエピデミックとなり、米国はこの「対岸の火事」から多くを学んだ。2015年、A National Blueprint for Biodefense 委員会は「米国は自然に発生するもの、事故で発生する、故意に引き起こされる大規模な感染症エピデミックに備えられていない」ことを指摘したのである。もちろんエボラウイルスなどがバイオテロに使われる可能性もあるが、バイオテロだけから新興再興感染症も含む公衆衛生上の緊急事態に大きく舵を切った格好だ。

さらにこのエボラ出血熱エピデミックにおいて、治療薬やワクチンを開発するため多くの小さな臨床試験が実施された。しかし、そのほとんどで結論を得ることはできなかったのである。そこで米国科学アカデミーは「十分な人数を対象とした本格的ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。この声明が医学会に広く受け入れられ、2018年から2020年にコンゴ民主共和国で発生したエボラ出血熱アウトブレイクの際には、673人を対象にした本格的なランダム化臨床試験が実施され、新規に開発された抗体薬が有効であることが報告された。アウトブレイク発生中であっても科学の王道であるランダム化臨床試験を実施し得ることが証明されたのである。

米国は2020年1月、「新型コロナウイルスに対するワクチン、治療薬、診断薬の開発、製造、配送を助け、2021年1月までに安全で効果的なワクチンを開発し、3億回分を生産し、接種を開始する」ことを目標に Operation Warp Speed (OWS) を発動した。主導権を握ったのは保険福祉省 (HHS) の BARDA だ。国内外の企業に対してワクチンの開発・製造・流通に128億ドル以上もの予算を投資した。それは米国製薬企業 (モデルナ、ジョンソンエンドジョンソン、ノババックス、ファイザー) だけではなく、英国企業 (アストラゼネカ、グラクソスミスクライン) に対してもだ

³⁸⁹ Burki T. Ebola virus vaccine receives prequalification. *Lancet*. 2019 Nov 23; 394(10212):1893.

³⁹⁰ Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Feb 11; 389(10069):621-628.

った。グラクソ以外の全ての企業が2021年2月までにワクチンを開発できている。ワクチン開発には10年かかるのが一般的だ。米国は作戦名の如く「超光速」で仕事を成し遂げたのだ。HHSだけではなく、国防総省(DoD)も初期から協力した点、米国では1月の時点で既に危機管理モードに入っていたことになる。

もう1つ見逃してはならないのは食品医薬品局(Food and Drug Administration [FDA])の役割であろう³⁹¹。2020年春、日本でやっと緊急事態宣言が発出された頃、既に新型コロナのパンデミックを制するのはワクチンであり、ワクチンを最初に開発した国が世界を制すると目されていた³⁹²。

平時であれば、第Ⅰ相臨床試験でワクチンの安全性を確認し、第Ⅱ相臨床試験で用量設定を行い、第Ⅲ相臨床試験でランダム化臨床試験を実施し、プラセボに比較して許容範囲内の重篤な副作用に抑えながらも新型コロナの発症率を抑えるかを分析し、有効であると判断されれば大勢の人たちへの使用が認められる。

FDAは国立衛生研究所(National Institutes of Health [NIH])や製薬会社の科学者とともに議論を重ね、時に大学研究者からもヒアリングを実施した。しかし、最も重要な点はFDA内のワクチン研究・審査部(Office of Vaccine Research and Review)の役割であった。同部は、製薬会社でワクチンの開発に関わった経験のある人たちが構成されていた。毒性などを調査する前臨床試験で何を知るべきか？第Ⅰ相臨床試験で安全性と免疫反応をどう判定するか？用量設定はどのようにするべきか？など経験者でないと分からないことまで事前に話し合われた。

FDAは、「どの程度の副作用の頻度とコロナの予防効果があれば、大多数の国民にこのワクチンを適応してもよいか？」という重要な判断を決めなくてはならなかった。そして、予防効果で50%を超えるもの、95%信頼区間の下限が30%を超えるものであることが必要であると第Ⅲ相臨床試験に入る前に決めたのである。このガイドラインを満たすには、少なくとも数万人規模の老若男女、広い範囲からボランティアを募る必要があった。FDAスタッフはWHOにも働きかけ、これを世界標準としようとした。

それにも関わらず、2020年8月、ロシアは発症率をどれくらい抑えるかを知ることのできる第Ⅲ相臨床試験の結果を待たずして国民へのワクチン(名前はSputnik、自国で開発したアデノウイルスをベクターとするもの)の接種を開始した。いわば緊急使用許可を出した形だ。その第Ⅲ相臨床試験の結果が誌上発表されたのは5か月後の2021年2月であった³⁹³。

中国も第Ⅲ相臨床試験に入ることなく、9月に接種を開始した。第ⅠⅡ相臨床試験で終わってしまえば、新型コロナに対する中和抗体価の上昇を確認することができるが、そのことで何%発

³⁹¹ Sharfstein JM, et al. The US Regulatory System and COVID-19 Vaccines: The Importance of a Strong and Capable FDA. JAMA 2021 Feb 15. doi: 10.1001/jama.2021.1961.

³⁹² Gottlieb S. America needs to win the coronavirus vaccine race. Wall Street Journal. Published April 26, 2020. Accessed February 4, 2021. <https://www.wsj.com/articles/america-needs-to-win-the-coronavirus-vaccine-race-11587924258>

³⁹³ Denis Y Logunov DY. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021 Feb 20; 397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

症率を下げるができるか具体的数値を得られない。中国は発症抑制率も判らないままワクチン外交を推し進めている。他方で米製 mRNA ワクチンは95%の予防効果がある。予防効果のパーセントが不明な中国製ワクチンを導入した国々は「ありがた迷惑」の状況にあるかもしれない。

以上の状態を鑑み FDA は10月、緊急使用許可(Emergency Use Authorization)の基準を示した。中間解析結果を受けて研究計画書で示された対象症例数に達する前に試験を終了する場合、副反応については少なくとも2カ月は観察しなくてはならない、少なくとも何例の発症数が必要か、生データを全て開示するなどのガイドラインを示した。

ファイザーとモデルナのワクチンの第Ⅲ相臨床試験結果が11月に出た際、まずガイドラインを満たすことを FDA 自身が確認した上で、諮問委員会(Advisory Committee)を各ワクチンに対して開催した。そして透明性を担保するため FDA は何時間にもわたる審議の様子をライブ映像で配信。これを視聴した記者は一般人にも理解できる文章に翻訳して報道。コロナ禍であっても米国政府は全国的なワクチン接種に入る前に「副反応のリスクを冒しても、なぜこのワクチン接種することが大切なのか？」をしっかりと説明し、透明性を担保しのだ。その背景には、第ⅠⅡ相臨床試験の手ごたえとサルに対する試験の成績がとても良かったことも見逃せない。相当の自信があったのだろう。実際、ファイザー3万人、モデルナ3万人の第Ⅲ相臨床試験を実施し、それぞれ予防効果95%、94%という画期的な予防効果を示した。

米国はファイザー、モデルナのワクチンに加え、ジョンソンエンドジョンソンのアデノウイルスベクターを用いたワクチンも承認した。予防率は7割であるが、1回接種（他のワクチンは2回接種）でよいのが強みである。これではずみがついた米国は5月には成人の接種を終了する見込みだ。日本ではその頃やっと高齢者の接種が始まって間もないといった状況で、大方接種が終わるのはいつになるか見えていない。

国際競争、大勢の命が失われる極度のプレッシャー。Operation Warp Speed では2021年1月にワクチン接種をはじめるという期限。FDA は、そんな中にありながら、逆に混乱しているときだからこそ科学の王道を決して踏み外さず結果をだした。しかも何時間にもわたる審議の様子をライブ映像で配信するなど透明性を担保した。この公明正大さが、その後の国民接種をスムーズにしたといっても過言ではないだろう。「どの程度の副作用の頻度とコロナの予防効果があれば、大多数の国民にこのワクチンを適応してもよいか？」というしっかりしたガイドラインを定めていたから、高齢者にもきちんと効くことが証明できたし、他のワクチンに比べて95%という明確な優位性を築くことができた。ホワイトハウスはマラリアの治療薬であるクロロキンによる予防をトランプ大統領に認めていたが、FDA がこのような調子であったらどうだったろう？

第5節 ポリオ 42万人の子供を対象とした史上最大の二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験が実施された

1. 概要

ポリオウイルスに感染してもその9割以上は無症状だ。発症しても多くは発熱、頭痛、悪心・嘔吐などの感冒程度である。しかし、中には無菌性髄膜炎になるものもあり、また200人に1人程度で比較的稀ではあるが弛緩性麻痺、いわゆる小児麻痺を呈し障害を残す。最悪、呼吸筋まで麻痺すると死に至る恐ろしい病気だ。ほとんどの感染者が無症状のため患者を隔離しても、濃厚接触者を検疫しても感染拡大を抑えることはできない。ウイルスが便とともに排せつされるため、衛生状態が悪い国々で主に子どもたちをターゲットとして流行した。

エジプトの壁画に右足首が垂れ下がった状態で歩く姿が描かれている。左足に比べて右足は委縮している。ポリオ麻痺だ。この感染症が紀元前から存在したことを示している。しかし、パンデミックに至ったのは1950年代だ。何故か？乳児期、母親から胎盤や母乳を介してもらった受動免疫で守られている間（乳幼児期）にポリオに感染すると小児麻痺をめったに発症しないで免疫を獲得できる。ところが、現代に至り衛生状態が改善されて母由来の免疫で守られている間に乳児期にポリオに感染する機会が減少した。その結果、母親からの受動免疫が消失した幼児期から学童期の子供がかえって罹り小児麻痺に至るケースが急増したのである。

しかしポリオの経口弱毒生ワクチンが開発され小児麻痺は激減した。1988年にポリオ撲滅キャンペーンに打って出て以来、世界の患者数は35万人から33人にまで激減した。10年間で99%も減少したことになる。しかしながら、生ワクチンを内服したことにより毎年6人程度の小児麻痺が発生するようになってしまった。この生ワクチンは神経細胞に感染しないように弱毒化されてはいるものの100%完璧ではない。その結果、極めて稀ではあるがワクチンの副作用として麻痺を残すことがあった。世界からほとんど根絶された状況にあっては、ポリオ罹患による小児麻痺を予防できるメリットよりもワクチン副作用による麻痺を残すのデメリットの方が大きい。そのため、2000年頃より欧米諸国では生ワクチンから不活化ワクチンへの切り替えが進んだ。日本ではずいぶんと遅れたが、2012年から切り替えられた。

ポリオウイルスにはタイプ1、タイプ2、タイプ3と3つの型がある。タイプ2は1999年に撲滅され、タイプ3は2012年にナイジェリアでのケースを最後に確認されていない。撲滅されていないのはタイプ1だけとなった。実際、2020年にパキスタンとアフガニスタンでタイプ1のポリオが報告されている。ポリオも天然痘と同様にヒト以外には感染しない。従って撲滅できる日も近い。

しかし、近年ポリオに感染して麻痺を来した人の報告があった³⁹⁴。生ワクチンの2型弱毒ポリオウイルスに感染し麻痺を来したのである。現時点では不活化ワクチンを接種していればパンデミックになることはないと考えられているが、何が起こるか判らないのが感染症の世界である。

2. マーチ・オブ・ダイムズ

フランクリン・ルーズベルト大統領もポリオの犠牲者であった。大統領は1921年、39歳

³⁹⁴ Hill M, Bandyopadhyay AS, Pollard AJ. Emergence of vaccine-derived poliovirus in high-income settings in the absence of oral polio vaccine use. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):713-715.

のときポリオ³⁹⁵を発症し、その後遺症により下半身がほとんど麻痺して日常生活では車椅子を使っていた。ポリオを何とかしたいと思っていたルーズベルトは1932年に大統領に当選した。ポリオ患者支援および研究推進のための寄付集めに一層突き進んだ。しかし、大恐慌の直後とあって、慈善活動のための高額寄付を募ることは難しかった。そこで、同僚弁護士のバシル・オコーナーは、マスメディアを駆使することで「広く浅く」寄付を募る戦略を採用、エルビス・プレスリーやマリリン・モンローといったハリウッド・スターたちの協力を得てラジオや映画館上映用のコマーシャルを作成すると、国民に対し「ポリオの研究を推進するためにホワイトハウスに10セント硬貨を送ってください」と訴えたのだった。この募金運動は、その後、10セント硬貨の別名にあやかって「マーチ・オブ・ダイムズ」と呼ばれるようになり、全米的国民運動、「全米小児麻痺研究基金」へと発展した。しかし、この運動がワクチンの開発につながり、やがてポリオの撲滅につながる事実を知らぬまま大統領は他界したのだった。翌年、ルーズベルト大統領の肖像が10セント硬貨（ダイム）に刻まれた。

まずワクチンを開発してポリオの発症を予防しなければならない。そのためにはまずウイルスを培養する必要があった。ポリオウイルス自体は1908年ウイーンのランドスタイナーとポッパーらによって発見されていたが、ウイルスの培養に成功したのは28年後、すなわち1936年になってからだった。

その後多くの科学者が生きたサルの脊髄に注入して増やすなど様々な工夫をしていたが、1949年、ジョン・エンダーズ、トーマス・ウエラー（ポスドク）、フレデリック・ロビンズ（シニア・フェロー）の3人によって試験管の中で培養できることが初めて示された。彼らは比較的短いサイクルで培養液を交換しかつ長期に培養することによってこの“ブレイクスルー”を生み出したのである。ポリオウイルスの大量培養に成功し³⁹⁶、ワクチンへの橋渡しをしたことによって1954年にノーベル賞を受賞した。

この培養されたウイルスをワクチンとして使うには、ホルマリンで不活化して用いるか、それとも増殖するうちに遺伝子変異を起こして人に感染しなさい麻痺を起こさないようになるまで待って弱毒化生ワクチンとして用いるかだった。しかし、後者に関してはいつできるか見通しが立たない。ポリオは子供が麻痺を背負うか死亡する恐ろしい病気で、母親や人々の不安と懸念は募るばかりで、一刻も早いワクチン開発が国民の悲願であった。

ルーズベルト大統領の死後、莫大な基金の運営を任されたオコーナー理事長は焦っていた。毎夏、ポリオが流行し、その規模も大きくなる一方だ。アルバート・セービン博士をはじめ高名なウイルス研究者たちは皆、「病原性のないウイルス株を樹立するには時間がかかる」とのんきなことを言っている。

1951年オコーナーがヨーロッパで行われた学会に出席した帰途、ピッツバーグ大学教授のジョナス・ソーク博士と同じ船に乗り合わせた。彼の「不活化ワクチンだったらすぐにできます

³⁹⁵ ギランバレー症候群だったとする説もある。

³⁹⁶ Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues. *Science*. 1949 Jan 28; 109(2822): 85-7.

よ」という言にすぎる様な気持ちでオコーナーは、弱毒生ワクチンではなく不活化ワクチンを全面的に支援すると決意した。

1952年、アメリカ史上最悪のポリオ流行がみられた。感染者数は5万7628人、麻痺が残った人は2万1269人、死亡者数は3175人を記録したのである。しかも犠牲者のほとんどは子供たちなのだ。人々、特に母親たちの不安と懸念はほとんどマックスに達していた。

1953年1月、ソーク博士はマーチ・オブ・ダイヤモンドの予防接種委員会において、「第2相臨床試験で不活化ワクチンが安全でかつポリオに対する抗体価の上昇を認めた」ことを報告した。そして、大規模な第3相臨床試験に入るべきか否かを話し合った。セービン博士ら生ワクチン派の研究者たちが、「十分に不活化されていなかったらワクチンでポリオが発生するんだぞ！」と不活化ワクチンの開発推進に猛反対したのである。しかし、一刻も早くワクチンを社会実装したいオコーナー理事長は会議前から「不活化ワクチンでやる」と心に決めていた。

3. ソーク博士のポリオ不活化ワクチン：合計42万人を対象にしたポリオ不活化ワクチンの史上最大のランダム化臨床試験が実施された

このような背景を受けて、ソーク博士のメンターであるトーマス・フランシス・ジュニア博士が不活化ワクチンの効果を二重盲検ランダム化プラセボ比較試験で検証することになった。

ポリオの感染状況は年と地域によって異なる。多い時で小児人口10万人当たり麻痺の発生は50人程度である。そのため、不活化ワクチンを21万人、プラセボ群も同じく21万人、合計42万人を対象にした史上最大のランダム化臨床試験が実施された。後にも先にもこんな大規模な試験を私は聞いたことが無い。しかも対象は子どもたちだ。親の気持ちからすると、プラセボ群は置かずに全員にワクチンを接種して欲しいと願っていたのではあるまいか？

注射の痛みをこらえて治験に参加した児童にはごほうびとして「ポリオ・パイオニア」と書かれたバッジを胸に付けるなど、臨床試験は「国民的熱気」の下、試験は1954年4月28日に開始され3週間で44州の小学1年から3年まで、観察研究など諸々含めると180万人を超える子供たちが予防注射を受けた。ポリオは夏に流行しやすい。まさにアメリカは不退転の決意でポリオのパンデミックに挑んだのだ。

ワクチン群では33人、プラセボ群では110人の麻痺が発生した³⁹⁷。ワクチンの予防効果は7割であった。麻痺のリスクを7割も減らせた素晴らしいワクチンと捉えるか、それとも7割しか減らせないワクチンと捉えるか？ 当時の母親たちの不安を考えれば当然後者であろう。また、ランダム化臨床試験ではなく観察研究の方の予防効果は63%であった。

さらにランダム化臨床試験の結果を年齢により層別化してみると、6歳では24%で統計学的にも有意差がなく全く予防効果を認めなかったものの、7歳では75%、8歳で87%、9歳で

³⁹⁷ The Francis Field Trial of inactivated poliomyelitis vaccine. これは天然痘の章で登場するヘンダーソン先生のポストであり、CDCの疫学部長であったアレックス・ラングミル先生の講義資料による。

89%、7歳から9歳では8割麻痺を予防していた。

<不活化ワクチンは100%効く³⁹⁸>

1955年4月12日、待ちに待った試験結果が発表された。この日はルーズベルト大統領が亡くなってからちょうど10年目にあたった。会場となったミシガン大学には報道陣が詰めかけ、発表は全米にラジオ中継された。主任研究者のフランシス博士が「80-90%の感染防止効果を認めた」とする報告書を読み上げた途端、全米が喜びに沸き立った。全米各地で教会の鐘が鳴らされ、学校では児童の歓声がこだましたのである。

ソーク博士はさらに「4月25日からはじまるワクチンは100%効きます」と付け加えた。記者に「誰がこのワクチンの特許を保有しているのか」と聞かれたのに対して「皆が必要とする太陽に特許が存在しないように、このワクチンにも特許は存在しません」と誇らしげに語った³⁹⁹。タイム誌やライフ誌の表紙を飾るなど、一夜にして子供たちを病気から救う「国民的英雄」となったのだ。

しかし、他のポリオ研究者はソーク博士のスタンドプレーを苦々しく感じていたに違いない。7割しか効かないワクチンを100%効くと断言したわけだから…

<ポリオの流行を人為的作り出してしまったーこれはアメリカ史上最悪の薬害である>

1955年4月、早速20万人の子供たちが接種を受けた。ところが数日もしないうちにポリオ麻痺の子供たちが報告されはじめた。小児麻痺は Cutter 社製ワクチンに限られていたことから同社製ワクチンの回収を命令した。調査の結果、同社製ワクチンの二つのロット（12万人分）で「ポリオウイルス」が生きた状態で残存していたことが明らかになった。最終的にワクチン接種後ポリオを発症したこどもは4万人、恒久的麻痺を残した患者200人、死者は10人に上った⁴⁰⁰。セービン博士の「十分に不活化されていなかったらワクチンでポリオが発生するんだぞ！」という忠告が現実のものとなってしまったのだ。ポール・オフィットは著書⁴⁰¹の中で「ポリオの流行を人為的作り出してしまったーこれはアメリカ史上最悪の薬害である」と述べている。

4. セービン博士のポリオ生ワクチン：2番目では見向きもされない

セービン博士はエンダースらの“長期にポリオウイルスを神経以外の組織で培養していると

³⁹⁸ Salk polio vaccine proves success; Efficacy of 80 to 90% shown - Salk sees further advances. The New York Times April 13, 1955

³⁹⁹ “Once Again, A Man With A Mission” <https://www.nytimes.com/1990/11/25/magazine/once-again-a-man-with-a-mission.html?pagewanted=all>

⁴⁰⁰ Fitzpatrick M. The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis. J R Soc Med. 2006 Mar; 99(3): 156.

⁴⁰¹ Paul A. Offit. The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis. 2005

神経親和性の減弱する株ができる”という報告に着目し、努力の末、神経親和性のない弱毒化生ポリオウイルスを創り出すことに成功した。成人ポリオ既感染ボランティアにこの弱毒化ポリオウイルスを経口投与したところ、特別な副作用もなく腸管内でウイルスが増殖し、便中に排泄されるのを確認した。しかし、さらにこのワクチンの安全性と有効性を確認するには、ポリオ未感染、すなわちポリオ抗体価陰性のヒトに投与して免疫反応、すなわち抗体価が上昇することを確認する必要がある。そこで彼は自分の妻と5歳、7歳の子ども、その遊び友達の5歳、9歳、11歳の3人とその両親、彼らが抗体価陰性であったため、新しい経口弱毒化生ワクチンの効果を試したのであった⁴⁰²。その自信と情熱には心を打つものがある。家族に試した生ワクチンの結果は大成功だった。わずか1回の投与で十分な免疫反応を得ることができたのだ。医師ジェンナーも牛痘を使用人の子供に接種して人の天然痘に対する予防効果を確認するところから始まった。現代であれば倫理的に問題であるかもしれない。しかしこの勇気ある臨床試験が実施されたおかげでポリオはほとんど撲滅され、私たちはその恩恵を受けて今がある。臨床研究の倫理的ジレンマだ。

<生ワクチン？そんなものは捨ててしまえ！>

もちろん真の安全性と小児麻痺予防効果を確認するためには多くの人に投与して科学的に検証してみる必要がある。しかし不活化ワクチンの有効性は大規模臨床試験で既に立証されており、数人のデータだけでは今広く使われているソークの不活化ワクチンに取って代わる理由にはならない。セービン博士は全米小児麻痺財団のアドバイザーのトム・リバーズ博士に相談したが、「生ワクチン？そんなものは捨ててしまえ！」と足蹴にされてしまったのである。

しかし「捨てる神あれば拾う神あり」だ。1957年、WHOのポリオ担当官より臨床試験を進めるよう要請があり、小さなスケールながら試験が始まった。シンガポールでは1957年、ソ連では1960年、日本では1961年に生ワクチンの広域同時投与が始まり、ポリオの発症頻度は不活化ワクチンのさらに100分の1程度まで激減したのである（図）。1962年生まれの私などはセービン博士の生ワクチンの恩恵にあずかったわけだ。

⁴⁰² Sabin AB. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis.* 1985 Mar; 151(3): 420-36.

日本 弱毒化経口生ワクチンの導入

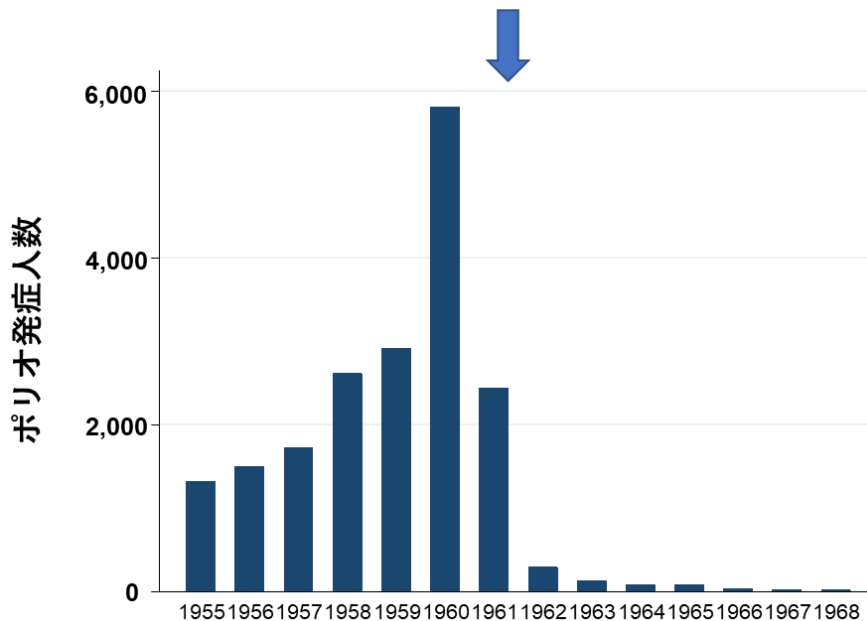


図1. 日本におけるポリオの年間発生数の推移：導入後ポリオの発生頻度が劇的に低下しているのが判る。セービン博士の論文⁴⁰³数値を基に著者が再構成した。

アメリカでセービンの生ワクチンの使用が許可されたのは1960年のことだった。オハイオ州シンシナチからはじまった接種であったが、瞬く間に全米に広がった。このワクチンは液体ポリオワクチンを混ぜた角砂糖を口の中に入れてもらえるので、子どもたちにはたいそうな人気だったようで、日曜に実施されたことから「セービンの飲む日曜日⁴⁰⁴」として楽しいイベントとなったのだった⁴⁰⁵。

アメリカでは人口1億人あたりのポリオの発生が、ワクチン接種が行われる以前の1951年から1955年13,500人/年であったのに対して、不活化ワクチン開始により2,600人、不活化ワクチンと生ワクチンが混在した時期には240人、そして生ワクチンだけになった1973年以降は僅か4人に減少した。この4人も輸入感染事例だったり確定診断が成されていない。ということはほぼゼロを達成したといっても過言ではない。エンダースの研究からわずか10年でワクチンが開発され、多くの人々がポリオという恐ろしい病気から守られた。

5. 教訓：人々の命を守る医薬品を臨床試験前の段階で選定し適切に投資するには二

⁴⁰³ Sabin AB. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. J Infect Dis. 1985 Mar;151(3):420-36.

⁴⁰⁴ Sabin Oral Sunday

⁴⁰⁵ Oshinsky DM. Polio. An American Story. 2005 Oxford University Press

ーズとシーズの両方を熟知したニュートラルな立場にある人材がキーとなる

最初に開発された不活化ワクチンもポリオ麻痺を7割予防できた。それまでワクチンがなかったわけであるから上出来ともとれる。しかも42万人を対象とした大規模多施設二重盲検ランダム化プラセボ比較試験というゴールドスタンダードの方法で得たエビデンスで、広く国民に接種されている状況にあっては新しいワクチンが開発されたとしても臨床試験を実施するのは難しい。

これは新型コロナに対するワクチンでも同様かもしれない。ファイザー、モデルナ、アストラゼネカのワクチンが大規模多施設二重盲検ランダム化プラセボ比較試験でしっかりとした予防効果のエビデンスを出し、2020年末には緊急使用許可を得た。これが開発国内だけではなく、世界に配分された。特にファイザーとモデルナ製のワクチンの発症予防効果は95%と極めて高かった。しかし、発熱や倦怠感などの副作用頻度が高い、3~4カ月で効果が減衰する、冷凍保存を必要とする、といった難点もあった。しかし、後続の例えばレプリコン技術を使い効果は長期間維持され、副作用もかなり少ないワクチンが開発されたとしても臨床試験を実施するのさえも難しくなってしまう。

ポリオおよび新型コロナのワクチン開発をみると、人々の命を守る医薬品を臨床試験前のシーズの段階で選定し投資するのは難しいと感じる。政治家や官僚はニーズを理解している。科学者はシーズの特性を理解している。しかし、科学者が自分のシーズを売り込みたいが故に長所だけを強調すると、政治家は判断を誤る。そのためニーズとシーズの両方を熟知したニュートラルな立場にある人材がキーとなるであろう。

第6節 炭疽菌

1. 炭疽菌郵便テロ

<第1のテロ>

2001年10月2日、大衆誌にカメラマンとして勤めるロバート・スティーブンス 63歳男性。妻に伴われ、発熱、吐気、錯乱でフロリダ医療センターを受診した。4日前、ノース・カロライナ州にキャンプにでかけた。それまでは普段と変わりなかったが、到着時より発熱、筋肉痛、吐気で発症。3日間症状は良くなったり悪くなったりを繰り返したが、普通の風邪ではなさそうだったので受診の運びとなった。項部硬直など髄膜炎の兆候はなかったが、髄液検査の結果を待つ間に抗生剤の点滴投与が開始された。

体温 39°C (102.5°F), 血圧 150/80 mm Hg, 脈拍 110/分, 呼吸数 18/分。呼吸困難はなく、酸素飽和度も 97%。しかし、両側胸部にて水泡音を聴取した。

胸部X線写真では縦隔の拡大を示していた。

髄液検査のグラム陽性桿菌が竹の節状に連なっている所見が得られ炭疽菌が疑われた。これを培養したところ6時間以内に炭疽菌の増幅を認めている。

炭疽菌治療薬であるペニシリンGが大量投与されるとともに、血液培養も行われ、これからも同じ炭疽菌を検出している。

入院数時間後、患者は全身けいれんを起こし、気管挿管ののち人工呼吸器に切り替えられる。第3病日に死亡。

病理解剖で、臓器はむくんでおり、腹水、胸腔内の出血をみた。縦隔内の出血も顕著だった。

炭疽菌感染症では炭疽菌侵入部位により発症が異なり、皮膚、腸、吸入の病型が知られている。このケースは吸入炭疽に相当する。吸入炭疽では空中にある炭疽菌の芽胞を吸い込み、これが気道でマクロファージなどに貪食され縦隔のリンパ節にいき、そこで発芽し、毒性を発揮するようになる。ソビエトでは生物兵器の誤ったリリースにより患者が発生し、アメリカでは動物の皮を仕事上扱う人が芽胞を吸入し炭疽を発症している。

Q. このケースがバイオテロによって犠牲になったのか、それとも動物の皮革に付着した炭疽菌芽胞を吸入したのかを区別するためにどうするべきか？

A. そのためにはまずこの男性が勤めていたオフィス、自宅、車などを綿棒でこすって炭疽菌の有無を調べる。会社同僚、妻などについても鼻前庭を綿棒でこすり同様の検査を行う必要がある。

その結果、デスクのコンピュータおよびキーボードより炭疽菌が芽胞を検出した。一方、家や車では検知しなかった。この男性のもとには、インターネットあるいは郵便物で写真の投稿が多数ある。他の職員によると、9月19日、発症8日前、この男性のもとに粉の入った郵便物が送られてきていたとのこと。

一方で、CDC、保健福祉省 (US Department of Health and Human Service: HHS) とホワイトハウスが緊急で討議し、代表して10月4日保健福祉省 (Department of Health and Human Services: HHS) のトンプソンが「フロリダのケースは集団発生ではなく、他人に感染する心配はありません。これはテロではありません。」と発表したのだった。10月9日、ブッシュ大統領は「フロリダのケースは”完全な孤発例”であった」と付け加えた。このアメリカ政府発表についてあなたはどう考えるべきか。

潜伏期間等からすると職場ないしは自宅で感染している。しかし、アフリカなどから皮革を輸入して楽器を作るなどの職業なら吸入炭疽に罹患というシナリオも大いにあり得るだろう。だが、タブロイド紙のカメラマンである。しかも粉の入った郵便物が送られてきているのを同僚が目撃している。同年9月11日に同時多発テロが発生していることも考慮すれば、この粉が炭疽菌だったと疑うのが順当なのではないだろうか？誰も訊いていないのに「これはテロではありません」と自ら発言してしまうあたり、かえってテロを疑っているが故の発言ともとれなくもない。

10月12日、フロリダのケースが孤発例ではないことが判明した。同日、NBC ニュースのトム・ブロコウのアシスタントであるエリック・オコナー、38歳は皮膚炭疽と診断された。翌週、プロデューサーの7ヶ月の子供が皮膚炭疽であることが判明した。10月18日、CBS ニュースのクライレ・フレッチャーが炭疽菌テスト陽性、10月19日、ニューヨーク・ポストの編集部アシスタントのジョアンナ・ヒューデンも皮膚炭疽となった。ABC ニュースにも同様に郵便が送られてきている。

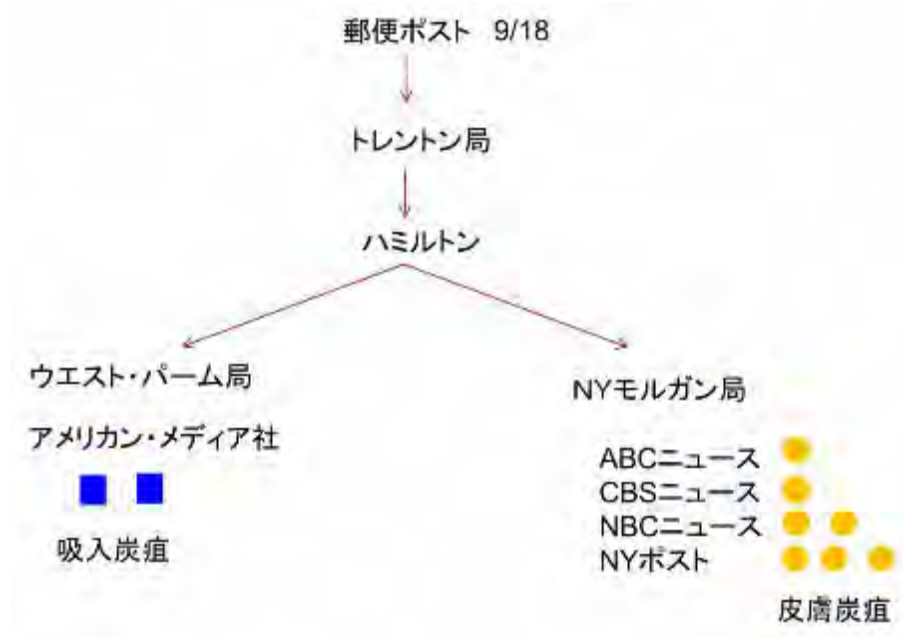
Q. あなたが FBI 捜査官であるとして、何を調査するか？

A. FBI は、各メディアに送られた郵便物に炭疽菌が含まれていないかチェックする。開封されたものだけではなく、未開封のものもチェックする。炭疽菌が含まれている郵便があれば、どこで投函されたものか？郵便物の指紋採取など。また炭疽菌の性状よりどこで作られたものかを推定する。

9月18日 NBC ニュース、ニューヨーク・ポストにあてた手紙がニュー・ジャージーのトレントンから投函されたことを突き止めた（おそらく、CBS、ABC にも同じパターンで手紙が送り付けられたと想定されるが、その原因となった手紙は結局発見されなかった）。これがニューヨーク・モルガン局を経て4つのメディアに届いた。10月19日、ニューヨーク・ポストの皮膚炭疽に罹患したヒューデンの作業場で未開封の手紙から炭疽菌が発見された。その炭疽菌はベビーパウダーのようになっており、空中に舞いやすいが、すぐに舞い落ちてきた。ニューヨーク市保健監のコーエン博士は「触っただけで炭疽になることもないだろう。人々の健康を脅かすほどのものではない」とメディアを通じてコメントした。この場合、明らかにパニックを恐れ、「こうなって欲しくない」という心理が働いたように見える。

Q. このようなコメントを受けて人々はどのような行動にでたと思うか？

A. そのようなパニックを抑えようとする声明では、人々の心を落ち着かせることはできない。多数の白い粉のいたずらが横行し、人々はマスクと炭疽菌に有効であるとされる抗生剤シプロキサ（アメリカ医師会は炭疽菌の暴露後予防投与にシプロキサンを推奨していた）のストックに走った。



第一波は9月18日トレントんに投函された炭疽菌を忍ばせた5通の手紙による。

〈第2の攻撃〉

再び、世間が騒然となった。10月15日、炭疽菌入りの手紙が上院議員のトム・ダッシュルのハート上院議員ビルにある事務所に届いたからである。その手紙の消印は10月9日となっており、他の手紙と同様にニュー・ジャージのトレントんに投函されていた。封筒はテープで封印されていたが、中には白い粉が入っており、差出人はある小学校であった。ダッシュルの補佐官は隣の部屋で行われていた会議に割って入り、白い粉が届いたことを報じた。ダッシュル自身は事務所には居なかった。警察が入り、スタッフを隔離、スポットテストを施したところ炭疽菌陽性反応がでたのだった。

Q. あなたが政府危機管理監であるとして、何を調査するか？

A.

1. ビル内のスタッフ全員にシプロキサンを暴露後予防内服(PEP)させる。
2. ビルを閉鎖し、全員鼻前庭のスワブ検査を受けさせる。このビルの数百人いるスタッフはその検査を受けた。28人が陽性であった。
3. ダッシュルのもとに送られた郵便物中の炭疽菌とメディアに送られたものが同じであるか否かを確認する。粒子の大きさや純度などもそうであるが、遺伝子を調べれば相同性をかなりの精度で確認できる。フロリダ、ニューヨークではサンプルをCDCに送ったが、首都警察は、ダッシュルの事務所から採取されたサンプルと手紙を、メリーランド州にある

軍の感染症研究所に送っている。これでは相同性を確認しにくいだろう。CDC と FBI は情報を共有できていない。月曜の晩には、「非常に細かい粒子でできていて、簡単に空気中に散布される性質を備えている」という報告を受けた。明らかな殺意が感じられた。

4. 国会を閉鎖し、他の議員事務所、ホワイトハウス内に炭疽菌がまかれた形跡が無いか確認する。最近届いた未開封の郵便物は全て袋などにつめて別所に保管する。

ブッシュ大統領の国土安全ディレクターであるトム・リッジと他のスポークスマンはパニックを恐れ穏便な言葉を選びテロを否定した。その裏で国の機関は警戒レベルを最高に上げていたのだった。

- Q. あなたが政府危機管理監であるとして、まず議員および関係者の安全を確保したとしよう。①この事件をどのように断定するか？ 1行で答えよ。②次にどのような職種が危険であると考えるか？

ヒント：この炭疽菌は非常に細かい粒子でできていて、簡単に空気中に散布される性質を備えている：まさしく兵器用に開発されたものだ。

A.

①メディアや国会議員を狙った郵便物を介しての炭疽菌テロ。

②郵便局員

- Q. 米国郵便サービスは CDC や安全保障省の職員に「ダッシュル議員のところに届いた郵便は、ニュー・ジャージ、トレントンにあるハミルトン タウンシップからブレントウッドを通過して P ストリートの議会用のメール仕分け施設に行き、そしてダークセン上院事務所ビルのメールルーム、続いてハートビルに行ったはずである。だから、郵便局内の炭疽菌の検査をしなくてもよいのか？」と何度も尋ねた。あなたはこの場にいた CDC 職員である。どう回答するか？ブレントウッドの職員は 1800 人、そのうち郵便物に直接触れるものは 150 人いた。

- A. 米国郵便サービス職員の鼻前庭をスワブで検査し、同時にシプロキサンの抗生剤予防内服を開始するべきである。

しかし、実際はその正反対であった。

CDC も DOH も「郵便局員にはリスクは無いし、炭疽菌の検査をする必要は全く無い」と強調した。「ハートビル以外は大丈夫」と述べている。その理由について「炭疽菌を含む手紙を開けた人および開けた際近くに居た人がリスクである。他は大丈夫。少なくとも、8 千から 1 万の芽胞を吸い込まなければ吸入炭疽になることはない。さらに炭疽菌は重くものに付着しやすいので、めったに感染症をおこすほど吸い込むことはめったにないだろう。ダッシュルの手紙はテープでし

っかりととめられていたので、開けるまでは芽胞が封筒から外にもれ出る心配はない。今まで郵便局員で炭疽菌感染症にかかったものは居ない。そのような理由から CDC は施設内での炭疽菌による汚染のリスクは無い」と言い切ったのである。

米国郵便サービスは CDC の意見を受け入れざるを得なかった。そして FBI のトップ 3 人は Fox TV の番組で「ダッシュルの手紙から炭疽菌の芽胞が郵便施設内でもれ出る可能性は微塵もない」と多くのメディア関係者を前に記者会見したのだった。一連の声明は人々をパニックに陥れないようにするためだったのか、本当に大丈夫と思っていたのか判らない。言動からは後者のように思われる。

Q. あなたは米国郵便サービスの常務である。この問題について CDC の意見はともかくとして、どのような対応をとるか？

A. 10月15日(月)、彼は郵便安全作業部会を発足させることを宣言した。この作業部会は、米国郵便サービスの上層部と労働組合の代表で構成され、郵便システム内にバイオハザードが存在しないかどうか調査することを責務とした。市民に対しては、炭疽菌の疑いのある郵便物を受け取った際の注意点を記載した注意メールを1億3千5百万の家庭に郵送することを決めた。さらに、フロリダ、ニューヨーク、ワシントンの郵便局従業員にマスク、手袋などを供給した。Potter は木曜日に米国郵便サービスが独自に委託する形で民間企業に炭疽菌の検査をしてもらうことにした。

Q. あなたは米国郵便サービスの常務である。この問題について CDC の意見はともかくとして、どのような対応をとるか？

A. 10月15日(月)、常務は郵便安全作業部会を発足させることを宣言した。この作業部会は、米国郵便サービスの上層部と労働組合の代表で構成され、郵便システム内にバイオハザードが存在しないかどうか調査することを責務とした。市民に対しては、炭疽菌の疑いのある郵便物を受け取った際の注意点を記載した注意メールを1億3千5百万の家庭に郵送することを決めた。さらに、フロリダ、ニューヨーク、ワシントンの郵便局従業員にマスク、手袋などを供給した。常務は木曜日に米国郵便サービスが独自に委託する形で民間企業に炭疽菌の検査をしてもらうことにした。

Q. ハートビルに届く前のダークセン上院議員事務所ビルのメールルームで4箇所の培養から炭疽菌が発見された。封筒がダークセンで破れていたのであれば、中の炭疽菌は周辺に漏れ検出されるというのは有り得る話だ。しかし、封筒はテープでしっかり閉じられていた。この郵便が通過した郵便局を調べる必要はないだろうか？

A. CDC は[全く危険性はない]とってはいたが、状況が変わったから聞いてみる価値があるだろう。

10月18日(木)、西トレントンの郵便物運搬人であるテレサ・ヘラーが皮膚炭疽に罹患した。ヘラーは郵便局職員の中では最初の患者である。「西トレントンはプロコウとダッシュルの手紙が通過したところ」。西トレントンからの郵便物はハミルトン タウンシップのプロセス・センターに行く。ここは、トレントン地区の46の支店を束ねていたのである。米国郵便サービス上層部は、10月15日(月)に「ハミルトン タウンシップは汚染されていない」と職員に向けて発表したばかりだった。しかし、水曜の検査の結果では23の検査中13が陽性だったのである。ヘラーが診断された木曜、米国郵便サービスはハミルトン タウンシップを更なる検査のため閉鎖した。金曜、西トレントンの郵便局も閉鎖された。そして同日金曜、ハミルトン職員ペトリック・オドネルも皮膚炭疽と診断された。

Q. CDC が調査に来る前に状況は悪くなっていた。あなたは米国郵便サービスの常務であり、意思決定することができる。何をするか？

A. ハミルトン タウンシップの職員にシプロキササン抗生剤内服をアドバイスした。市は何も支援してくれなかったため、ハミルトンの職員は、自分の主治医にお願いしてシプロキササン を処方してもらうしかなかったのだ。この支払いは米国郵便サービスの出費でまかなわれた。

10月18日(木)の晩、地域病院にブレントウッド職員レロイ・リッチモンドが炭疽菌感染症疑いで入院したとの報告が入った。10月20日(土)、吸入炭疽の確定診断。DC 保健課はこのことを公開しようとしたが、市長は会議で「まずはブレントウッド職員の検査を施行し、抗生剤を支給しよう」と述べ、ブレントウッドの1800人の職員に対してスワブによる鼻前庭の培養検査と10日間のシプロキササンを提供したのだった。

10月21日(日)の晩、事態はさらに悪化した。夜8時45分、ブレントウッドのもう1人の職員、トーマス・モリスがメリーランドの病院で吸入炭疽のため死亡したのである。モリスは何度も医療機関を受診していたが、病院医師は、それが吸入炭疽であるとは気付かなかった。10月22日(月)朝、やはりブレントウッドの職員であるヨセフ・カーシーンも救急車でメリーランドの病院に運ばれ、その日の午後に死亡した。カーシーンも日曜に病院を受診していたが、炭疽菌感染症を疑われず帰宅してしまっていたのだ。

Q. 異なった対応をしていたら、異なった結果になっていたと思うか？

A. ダッシュル上院議員の事務所に炭疽菌を含む郵便が送られてきたのが判明した時点、すなわち10月15日に、ニュー・ジャージのトレントンから事務所までの経路で関与する郵便局

員 1500 人に鼻前庭のスワブ検査とシプロキサン暴露後予防内服していたら、犠牲者は郵便局員の中に発生していなかったかもしれない。CDC および国土安全保障省、FBI の判断ミスである。

10月25日（木）までに国民への政府の説明が180度変わった。国土安全保障省庁間のリッジはダッシュルの手紙に入っていた炭疽菌が非常に濃密で、毒性も強く、空中に散布されやすい性状であることを確認したからである。メディアに送られた炭疽菌より精巧に製粉されていた。この時点で、政府はやっとテロの認識を示したのだ。科学者は、このような武器として製造された炭疽菌が郵便をすり抜けることができるか検証を急いだ。

10月22日（月）、州の郵便仕分け担当だった従業員が病気になった。彼は10月25日（木）に入院し、吸入炭疽であることがすぐに判明した。ワシントン州は、10月11日以降大使館にあてた、あるいは外交上の手紙を全て回収した。10月23日（火）、ハミルトンの郵便局員であるノルマ・ワラス 56 歳が吸入炭疽の疑いで入院した。10月24日（水）にはワシントン州で6人もの郵便局員が炭疽菌感染症疑いで入院している。ニューヨーク・ポストの郵便配達担当は皮膚炭疽疑いであった。NBC ニュースのデスクアシスタントのキャシー・チャンバーラインも皮膚炭疽であると判明した。10月25日（木）、ブレントウッド と接点の無い、ワシントン DC の郵便局員が吸入炭疽とわかった。

10月25日（木）までに、32人が炭疽菌に暴露され、そのうち13人が炭疽菌感染症を発症している。7人は皮膚炭疽であり、6人は吸入炭疽であった。ニュー・ジャージの保健課長は全ての郵便局員はシプロキサンを10日ではなく60日間服用することを勧めた。この時点で炭疽菌と接触をもった可能性があるとしてシプロキサンを服用していたものは既に1万人を超えていた。

Q. あなたは郵便サービスの常務である。このような状況で対策を考えよ。郵便サービスを停止することは国の経済にも大きな打撃を与えることは間違いない。郵便サービスを継続するとして考えよ。

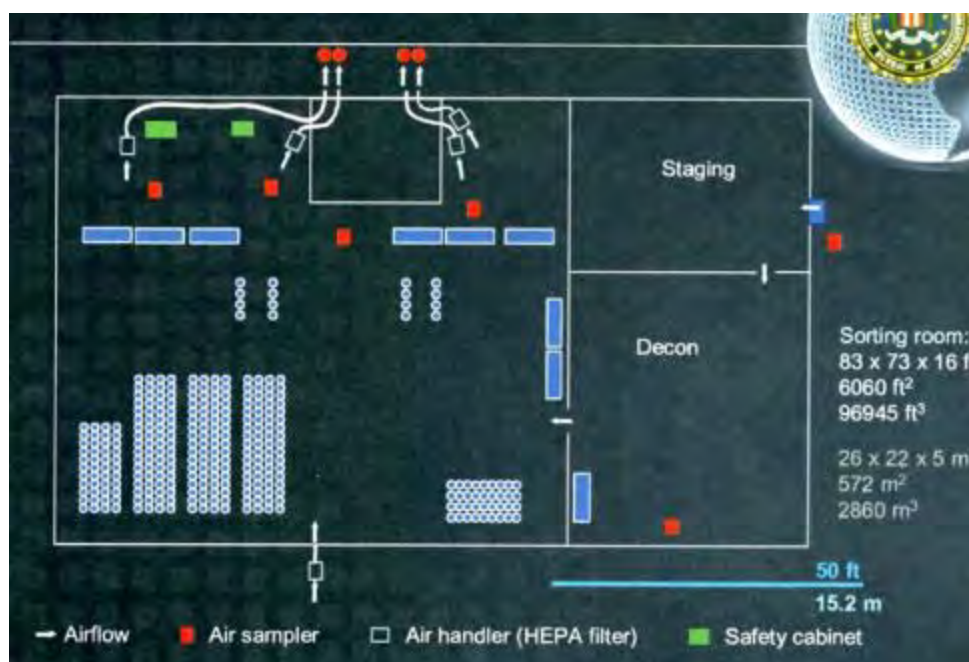
A.

- I. 従業員への情報開示と支援
- II. 市民への情報開示
- III. 炭疽菌汚染部位の同定と除染
- IV. 郵便事業継続

<炭疽菌を含む郵便物を安全かつ効率的にスクリーニングするにはどうすれば？>

Q. FBI と EPA は郵便間で汚染を広げたのはダッシュルの手紙だけではないと考えていた。おそら

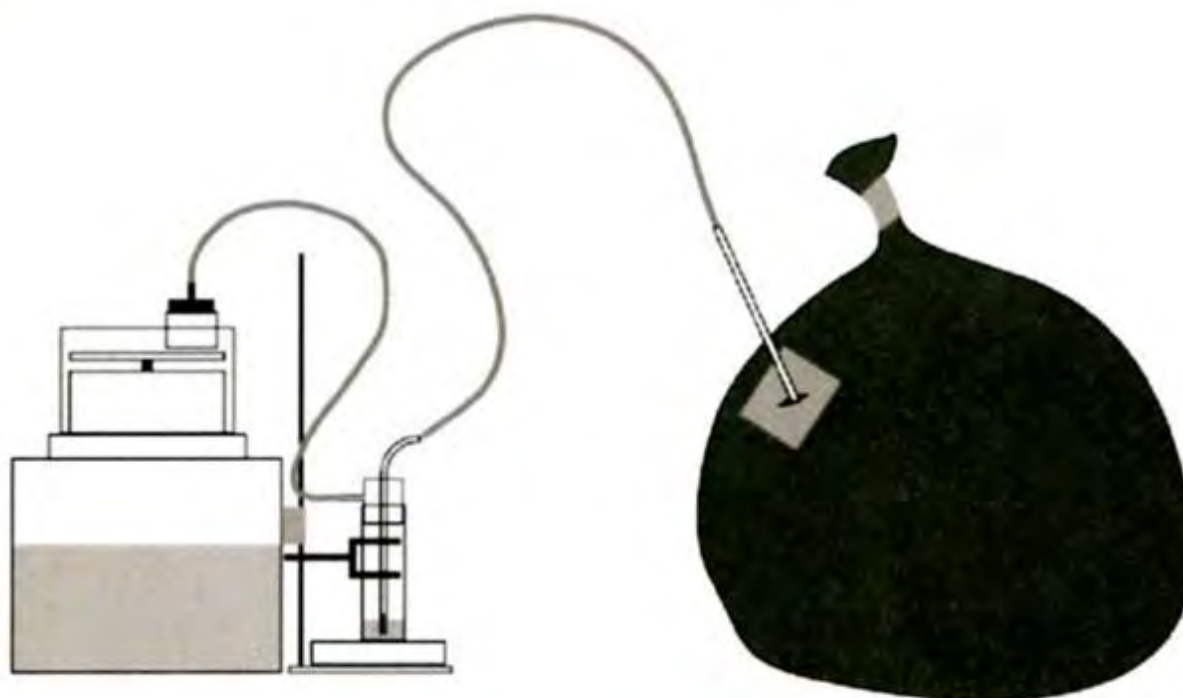
く第二の炭疽菌を含む郵便物が議会に送られ隔離された郵便物の山の中に含まれていると推定したのである。11月5日（月）、FBIは10月12日から17日まで議会ビルで隔離されていた郵便物を動かしチェックした。これは極めて大変な仕事である。写真のように郵便物が230のドラム缶に入っている。炭疽菌を含む郵便物を安全かつ効率的にスクリーニングしなくてはならない。あなたならどうやってするか？



A. 作業室の空気の流れ出口にエアサンプラーとヘパフィルターを設置する。



壁はビニール等で覆い、あとから建物をクリーニングしやすいようにする。作業にあたる人はレベルAに匹敵する重装備である。



Liquid impinger; critical orifice ca. 12 L/min

空気中の粉塵を採取する装置があり、これでドラム缶から炭疽菌を含むかもしれない粉塵を収集し、スクリーニングする。1日で、インピンジャーで回収できるであろう。培養に2日あれば十分。実際 FBI はこの作業を3日で終わらせた。

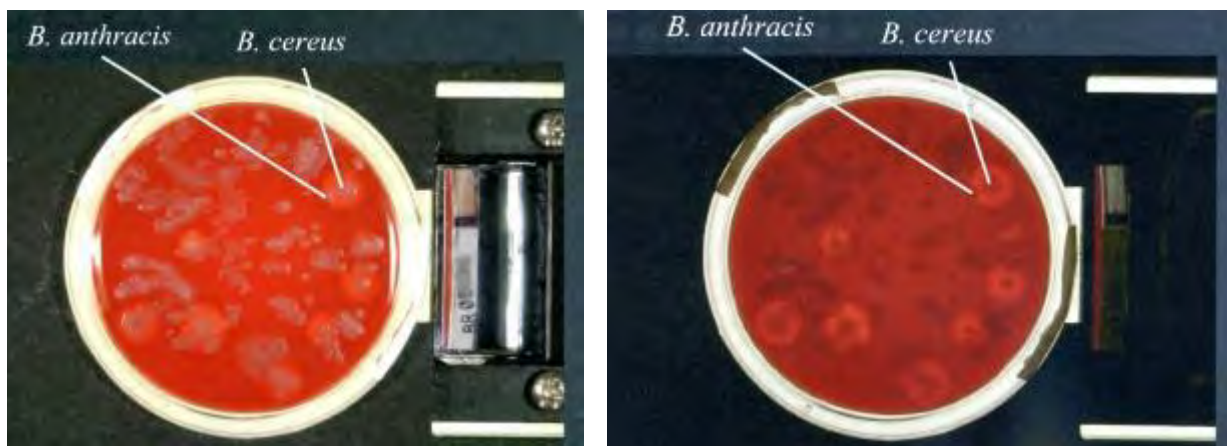
汚染のひどいもの、人の鼻前庭などは綿棒でぬぐい培養プレートに蒔けばよい。



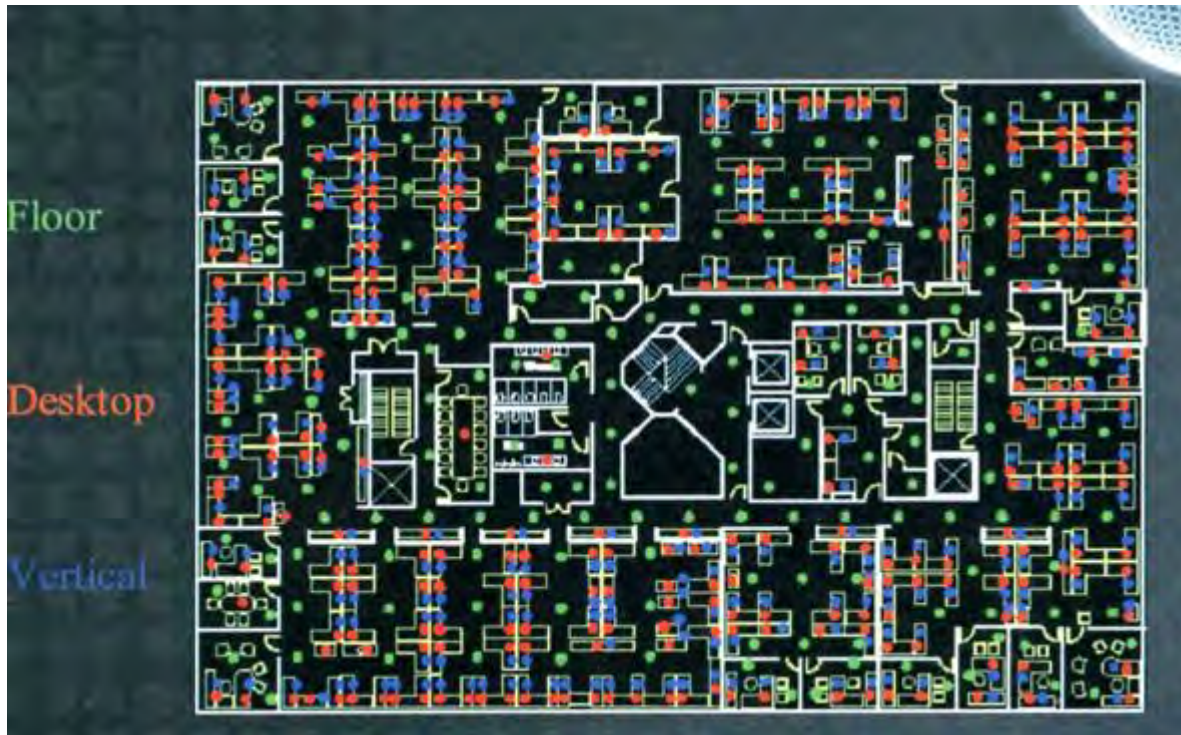
Q. 床や壁などの場合にはどうしたらよいだろうか？



培養プレートの面を直接あてる。どこから採取したかは右写真のような機器を使ってタグをつけていくと効率的かもしれない。



他の菌と炭疽菌を効率的に分離しなくてはならない。下から光を当てると判りやすい。



汚染された部屋のチェックは上の培養プレートを使い、「全体的にランダムに」を方針として行なう。上図では床（緑）、机（赤）、柱（青）。

<パトリック・レイイにあてた手紙の中から大量の炭疽菌が検出された>

11月12日（月）5時、嚴重にテープで巻かれたあやしい手紙を発見した。10月9日トレントン 消印の、ダッシュルへの手紙のような手書きの上院議員のパトリック・レイイにあてられたものだった。送り主はダッシュル の手紙のように小学校であった。中にはかなりの炭疽菌が入っていた。



この手紙は注意深く分離され、科学者の手に渡った。FBI は最初 23000 の炭疽菌が含まれていた事を公表した。さらに2週間後、兵器の専門家は、「議会に送られた炭疽菌は非常に細かい粒子でできており、1グラムあたり1兆個の炭疽菌を含み、1万の炭疽菌吸入が致死量だとすると、1兆個で1億人の催殺量である」発表しなおした。エイムズ株として知られるこの株は、米国防衛研究所など国内のどこかからでたものと推定された。レーイはNBCの番組に出演し、彼に送られた手紙は「10万人を殺すに足る量の炭疽菌が含まれていた」と述べた。

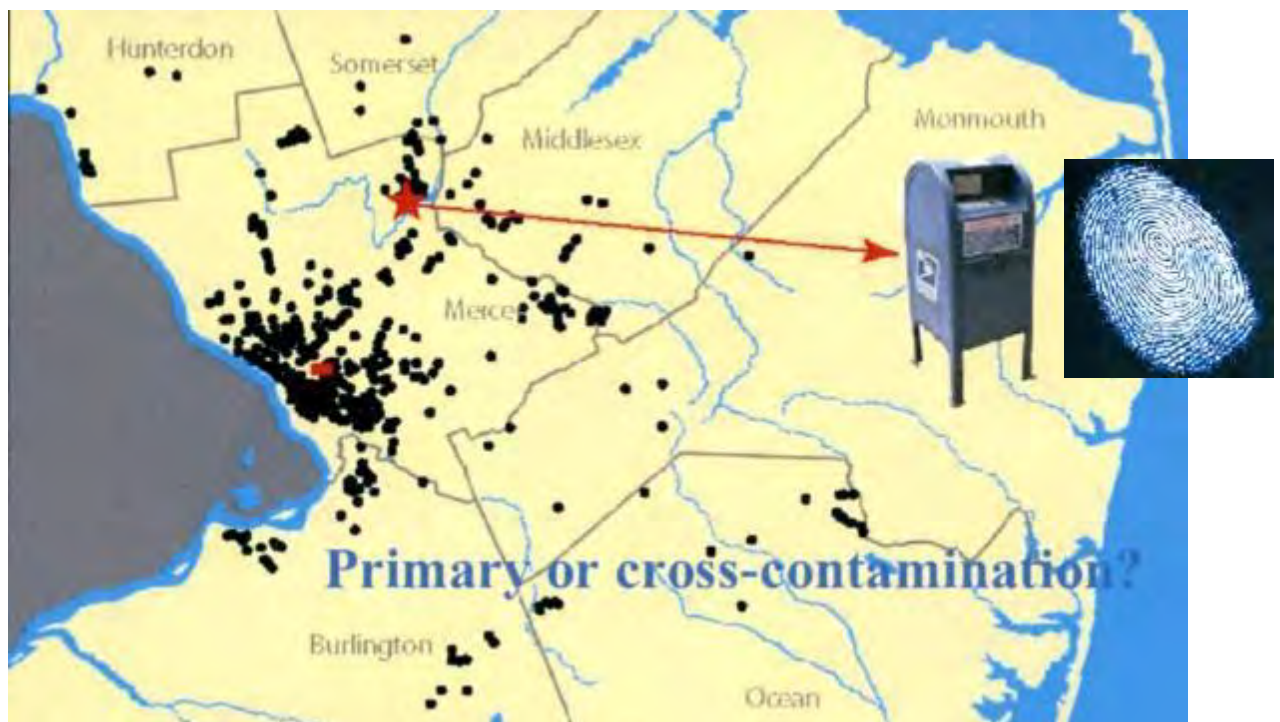
いずれにしても、米国議会の壊滅させることを狙ったテロであったことがはっきりした。このレーイに宛てた手紙がなぜ議会に届かなかったかという点、郵便番号が違っており、届くのが遅れたために封印された状況になったのだ。犯人のわずかな計算ミスが幸いしたのだ。逆に、これが犯人の予定とおりにいっていたら、大変なことになっていたであろう。少なくとも、9.11と比較すると、その後の炭疽菌テロは小さく取り上げられることが多い。しかし、実際には9.11と同等以上のインパクトのある出来事だったのではあるまいか？

政府系機関、民間企業、科学者、いずれの立場でも、本事例から学ぶべき点は多い。

<犯人逮捕に向けて次に何をすべきか？>

Q. あなたは FBI 大量破壊兵器部門のディレクターである。犯人が次のバイオテロを起こす前に犯人を逮捕しなくてはならない。次に何をしなくてはならないか？

A. トレントンの投函先を同定し、そこから指紋を採取する。

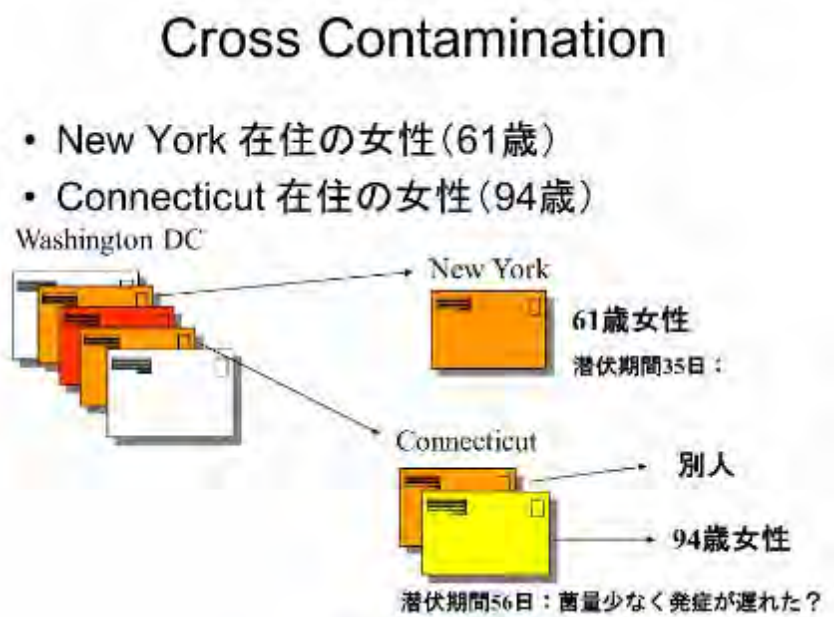


トレントンの消印が押される郵便ポストは全部で 628 ある。FBI はこれをくまなく調べた。方法は先の培養プレートを使うもの。なんと 627 の郵便ポストは全部白だった。彼らも半ばあきらめかけたであろう。しかし、628 番目の郵便ポストから炭疽菌が検知されたのだ。FBI はそこから指紋を採取した。そして炭疽菌を含む郵便物の指紋と一致することを確認し、単独犯と推定。最終的に「2001 年 9 月、米国市民はアメリカ陸軍伝染病医学研究所 [the United States Army Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID)] の 1 人の職員が生物兵器として入手した」と結論。しかし、この職員は起訴される前に自殺したため、真実は不明。

11 月 16 日、コネチカット州オックスフォードに住む 94 歳女性が発熱、咳、筋肉痛が 3 日前からあるとして地域の病院を受診した。悪寒、頭痛、鼻炎、嘔吐、下痢、腹痛、胸痛はない。慢性閉塞性肺疾患、高血圧、腎機能障害がある。入院時体温 39.1 度、脈拍数増加、動脈血酸素分圧低下 (93%) であった。敗血症および尿路感染の疑いで入院。11 月 17 日、培養の結果、血液と尿からグラム陽性桿菌が検出された。抗生剤をペニシリン系に変更したが、11 月 21 日に呼吸不全のため死亡。この犠牲者は最近 3 週間、特別なところに行くことはなかったという。

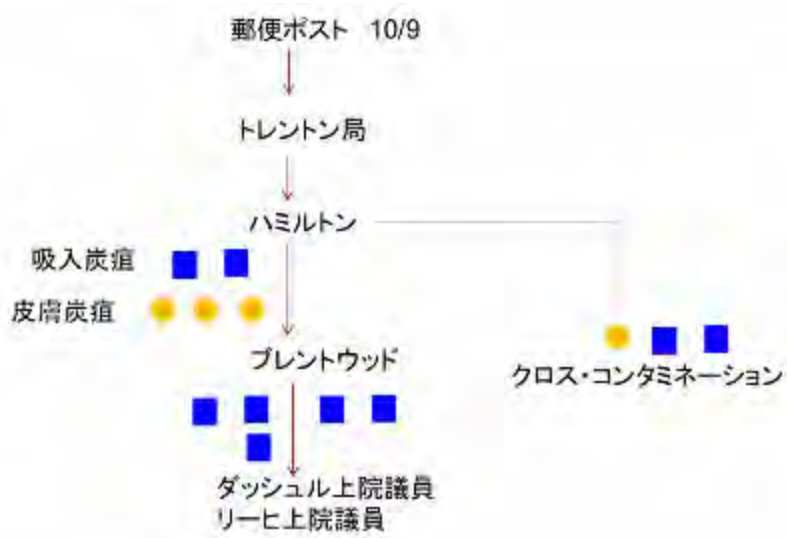
<郵便事業とはまったく関係のない女性が、かなり遅れて発症した。どう説明するか？>

Q. どのような感染経路を考えるか？



A. 郵便事業とはまったく関係のない女性が、かなり遅れて発症した。ニューヨーク在住の 61 歳女性は、ワシントンで炭疽菌を含んだ郵便と隣り合わせた郵便を受け取ったのかもしれない。さらに、コネチカット在住の 94 歳女性に関しては、その隣り合わせた郵便にさらに隣り合わせた郵便を受け取ったのかもしれない。しかし、他にも多数がこのようなクロスコンタミネ

ーションを起こした郵便を受け取っているはずであるが、発症しなかったのは何故かなど疑問は残る。



第二波は、第一波より精度よく兵器化された炭疽菌が用いられた。犯人は同じトレントン局管轄の郵便ポストに投函。今度はあまりに粒子が小さかったため、封筒の小さなメッシュをすり抜け未開封でありながら、そこから炭疽菌が漏れてしまったのである。

<炭疽菌のテロの結果である。あなたはこの結果をどうみるか？>

ANTHRAX TABULATION

(MMWR 11/9/01:50:973)

Cases:

Confirmed	18
Cutaneous	7
Inhalation	11
Deaths	5
Suspected	5

Exposures (positive nasal culture or serology) 37

No. receiving prophylactic antibiotics 32,000

A. 結局、11人が吸入炭疽に罹患し、5人が死亡（致死率45%）。皮膚炭疽は7人、確定例は7人で死者はなし。鼻前庭のスワブテストで陽性だったものは37人。シプロキササンなどの暴露後予防内服した人数は約32,000人。この中から炭疽菌感染症を発症したものはいなかった。

実際、予防内服しなかった場合のデータが無いので何とも言えない部分はあるが、このことは暴露の可能性が少しでもある人は抗生剤の予防内服するべきであろう。

2. スベルドルフスク

1979年4月10日、インフルエンザ様疾患+肺炎で死亡した患者の病理解剖が行われた。その際、肺とリンパ節に出血があるのを確認。その後、炭疽菌が原因であることを発見。類似剖検例を再検討したところ、全てが吸入炭疽であると確認された。

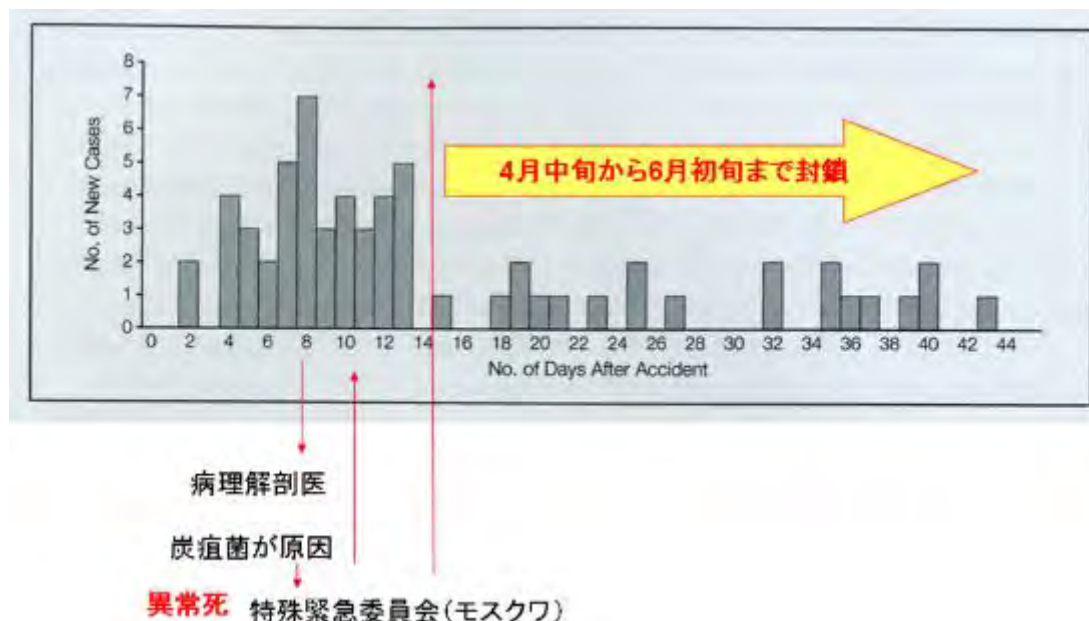
モスクワで、この危機的状況に対処するべく特殊緊急委員会が結成された。軍幹部を含む政府高官がスベルドルフスクに数日以内に到着し、市を4月中旬より6月初旬まで封鎖した。スベルドルフスク住人には、闇市での腐敗肉による感染症が原因であったと公表し、炭疽菌という言葉は一切使わなかった。一方で、一部の家族は隔離、軍隊がビルや木を焼き払う、ブルドーザーで表面の土は取り除かれ、道は一晩で舗装。医療チームは消毒した台所や寝室からサンプルを回収し、予防用抗生剤を配給。感染者は地域病院に収容。ICU および感染病棟のベッドは500にのぼった。死亡患者を漂白粉で覆い、プラスチックシート内に収容し警察警備のもと焼き払われた。

CIAは、衛星による監視により、スベルドルフスクに生物兵器工場が存在することを数年前から気が付いており、衛星が、人々が町を消毒したり、舗装道に換える様子を写真に捉えたことから、何らかの事故が発生したことをとらえていた。ソビエトの軍幹部、保健省、疫学者が緊急にスベルドルフスクを訪れているという情報を入手していた。アメリカはソビエト軍の事故に対する反応を電子情報より傍受していた。CIAは1979年10月までに諸情報よりスベルドルフスクの生物兵器工場において事故があったことをほぼ掌握していた。1980年3月、カーター政権中枢は事の重大性からこれ以上問題を指摘しないわけにはいかないとカーター大統領に進言。カーターもこれに同意し、1980年3月17日にモスクワに対してスベルドルフスクで発生した病気に関する説明を求めた。1980年3月20日、ソビエト外務省はスベルドルフスクの事故について「闇市の肉が炭疽菌に汚染されていたことが原因」と説明した。

1992年1-2月にアメリカ国連で安全保障サミットが行われた際、エリツィン大統領はジョージ・ブッシュ大統領に対して「スベルドルフスクの事例は生物化学兵器工場における事故であり、1972年の生物兵器禁止条約に違反していたことを認めた。その後エリツィンは生物兵器プログラムについて明らかにし、同年4月11日には1972年の生物兵器禁止条約を遵守することを再度宣言した。

先のロシア政府の態度軟化によりハーバード大学分子細胞生物教授のメセルソン博士が現地調査に入った。その結果患者発生は1979年4月4日から18日の間にみられ、消化管炭疽が79例、皮膚炭疽が17例にみられた。消化管炭疽では64人が死亡し致死率は81%。皮膚炭疽で死

亡したものはいなかった⁴⁰⁶。



Q. 炭疽菌の感染源が単一で、0日目に終わっているとすると、潜伏期間はどれくらいか？最小最大で回答せよ。生物兵器として開発された炭疽菌による感染症の事例はスベルドルフスクが唯一である。あなたは2001年に発生した炭疽菌郵便テロをCDCで担当し、シプロキサンの予防投与期間を決めなくてはならない。何日にするか？

A. 2日～41日。潜伏期間の幅は広い。炭疽菌の生態から考えると、芽胞から発芽して桿菌の形態をとれば抗生剤に感受性であろうが、芽胞の状態では無効かもしれない。潜伏期間に幅があるということは、発芽する時期にも幅があるということだろう。そのように考えると少なくとも潜伏期間はカバーするようにすべき。実際には予防内服期間は60日とされた。

患者（左：赤い数字は炭疽菌患者の発生場所を示している）および動物（右：A～Fは動物の炭疽菌死亡の場所が示してある）の発生。

Q. 特徴を述べよ。

地域の風向きに関する情報を下に示す。エリツィン大統領が述べたように「スベルドルフスクの事例は生物化学兵器工場における事故であった」として、何が起こったかを説明せよ。

A. 生物兵器工場の換気扇より兵器化された炭疽菌がもれた。そのときの風向きが北西であると患

⁴⁰⁶ Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, Yampolskaya O. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science. 1994 Nov 18; 266(5188):1202-8.

者および動物死の発生場所を矛盾なく説明できる。北西の風が吹いたのは4月2日午前10時であった。風速は5.5m/秒、時速20km。アメリカに亡命したケン・アリベックの著書「バイオハザード」の「1979年4月2日(月)、6-8時、技術員は通常通り作業を始めた。金曜職員が乾燥・製粉機の排気システムにおけるフィルターを取り外した。その後新しいものを取り付けるのを忘れていた。そのため、月曜朝、炭疽菌は工場から町へリークしたものと想定される。」という記述と矛盾しない。それにしても、炭疽菌は風によって数十キロ先の動物まで殺傷し得ることは驚きである。

3. オウム真理教による炭疽菌テロ未遂事件⁴⁰⁷

1993年6月29日東京都江東区亀戸の住人5人が悪臭を訴えた。調査によりオウム真理教の8階立てビルが発生源であると判明。当時、教団を脱走した数名の信者を誘拐(奪還)した容疑をかけられていた。しかし確たる証拠が無い状態で、そのためオウム真理教の活動は何ら制限されていなかった翌30日、悪臭による食欲減退、嘔気、嘔吐の訴えは41人にのぼった。(保健所職員?)は、内部調査を申し出るが、オウム真理教に断られる。そのため、職員はビルの周辺、空気サンプル、ビル周辺の状況を調べたが悪臭以外の迷惑行為は認められなかった。7月1日、近隣住人はビルの屋上にある貯水タンクから間歇的に霧状のものが出ていると報告。

7月2日、地域住人、その多くはビルの南側に居たが、で悪臭を(保健所に?)訴えたものは118名に達した。

夜中軽い雨が降る(合計7mm, 1mm/hr, 1-7AM)

風: 午前: 北北東から北東(2-4m/sec)

午後: 北東から東北東

気温: 最高16.9度(3AM)

最高19.9度(3PM)

天気: 雨/曇 日光は注がず

同日地域住人がゼラチン様の灰色から黒の油様物質をビルの壁から採取した。これは屋上の冷却塔から散布されたものと思われる。保健所職員はこの物体を採取し、1999年の検査まで4度の冷蔵庫に保存した。地域住人が苦情を言い、オウム真理教麻原彰晃を介して7月2日、屋上からの散布は停止された。7月16日、事務員が立ち入り調査に入ったときには既に壁に黒いものが残留する以外、何も残っていなかった。1996年3月23日、亀戸事件の真相はオウム真理教が裁判にかけられ、はじめて明かされたことである。そのため、亀戸のケースに警察は介入していない。オウム真理教信者の証言によれば、亀戸事件の悪臭は、吸入炭疽の流行をもたらすために炭疽菌が増殖した培養液をエアロゾル化させる際に発生したものだという。彼らは、この炭疽菌流行が世界戦争へと発展し、やがて麻原の支配する世界へと導かれると信じていた。

⁴⁰⁷ Takahashi H, Keim P, Kaufmann AF, Keys C, Smith KL, Taniguchi K, Inouye S, Kurata T. Bacillus anthracis incident, Kameido, Tokyo, 1993. Emerg Infect Dis. 2004 Jan; 10(1): 117-20.

Q. 何故警察は介入しなかったのだろうか？信者の証言を受けて何をすべきか？

A.

1. 悪臭のみで、傷害事件などに進展していないため、せいぜい保健所職員が介入する程度。
2. 冷蔵庫に保存されてある検体を念のため培養する。

亀戸で異臭が発生した際の疫学調査はなされていない。炭疽菌の粉自体無味無臭であり、そのとき誰も異臭の中に炭疽菌が含まれていたとは知らなかった。

1999年11月、保存されていた灰色から黒のゼラチン様物質 2.6ml を北アリゾナ大学に輸送した。一部を羊赤血球の培地に蒔いて、一晚 37 度で培養したところ、様々な細菌がコロニーを形成した。その中のおよそ 10% が炭疽菌を示唆していた。疑われたコロニーは、非溶血性で、表面は灰白色ガラスのようであった。1 ml あたり、炭疽菌疑いのコロニーは 4 千形成された。炭疽菌疑いのコロニー 48 個を選別し、再び別の培地で増菌した。その後、multiple-locus, variable-number tandem repeat analysis (MLVA) にかけて。PCR に用いた 8 つの部位はいずれも炭疽菌に特異的なものであった。そのパターンからは、動物用炭疽菌ワクチン株 Sterne 34F2 で、日本では商業ベースで扱われるものであった。

10月12日、フロリダのケースが孤発例ではないことが判明した。同日、NBC News の Tom Brokaw のアシスタントである Eric O' Connor 38 歳は皮膚炭疽と診断された。翌週、プロデューサーの 7 ヶ月の子供が皮膚炭疽であることが判明した。10月18日、CBS News の Claire Fletcher が炭疽菌テスト陽性、10月19日、New York Post の編集部アシスタントの Johanna Huden も皮膚炭疽となった。

4. 教訓：兵器化された炭疽菌は数 10 km 以上飛散し得る

スベルドルフスクの事例より風が強い日であれば兵器化された炭疽菌は数 10 km 以上飛散し得ることが証明された。花粉や黄砂が大陸から日本に飛来し得ることを考えると海外からの影響もあり得る。

第 8 章 化学テロ：2 つのサリン事件－松本サリン事件と地下鉄

サリン事件についてー

第1節 前 言

平成6年6月27日及び平成7年3月20日は、我が国のみならず全世界が驚愕したサリン事件発生の日である。松本サリン事件では第1通報者である河野氏が重要参考人（犯人の可能性が高い）として扱われ世間の耳目を集めたが、その一方で実施すべき防護対策は後手に回り、結果として地下鉄サリン事件において多くの被害者が生起することとなった。

松本、地下鉄両サリン事件に麻原を始めとするオウム真理教幹部が関わったとして殺人などの罪に問われ、死刑が確定した教団元幹部ら6人の刑が平成30年7月26日に執行された。松本智津夫元死刑囚（教祖名・麻原彰晃）を含む7人の刑は同年7月6日に既に執行されており、教団による一連の事件で死刑確定した13人全員の死刑が執行されたことになる。

オウム真理教幹部による一連の事件、特に地下鉄サリン事件は世界を震撼させ、判決で認定された死者は計27人、起訴後の死亡者などを含めた犠牲者は29人に上り、国は6500人以上の被害者を確認している。だが、教団が数々の凶行に手を染めた背景が裁判で完全に明らかになったとは言い難く、何故彼らがあのような凶行に走ったのか、その真相を知る機会は主要幹部の死刑執行によって永久に失われた。教団は組織を武装化しテロまで企てたが、そのような組織に医師や大学院生などのエリートを含め、多くの若者が傾倒し身を投じたのはなぜなのか。宗教という名のもとに謎や疑問が解消されないまま事件の再発防止を確立することは困難を極める一方、多大な犠牲を払って得た教訓は後世まで継承しなければならない。だが、一連の事件を経て教訓と言えるものが明確になったのであろうか。国は、現在服役している元信者の証言を得るなどして当該事件の検証を行う責務を有する。実行犯の死刑執行で全てが終わるとしたならば事件は風化の一途をたどることとなる。是非とも真実に近づくための調査を別途実施すべきと考える。

ここでは、松本サリン事件及び地下鉄サリン事件についてその概要を説明するとともに、事件の裏側で何があったのか、筆者の経験や過去収集したサリン事件関連の著書、関係者の手記等を基に私見を述べる。本稿が今後の化学テロ対策の一助となれば幸甚である。

第2節 平成6年～7年の時代背景

松本サリン事件、地下鉄サリン事件が発生した平成6年～7年当時の時代背景はどうであったのか。事件当時の政治、経済、主要事象等から当時の時代背景を見てみたい。

1. 政治

当時は自社さきがけの連立政権であり、首相は細川護熙（1994年4月8日退陣表明）、羽田孜（1994年4月28日以降）、村山富市（同年6月30日以降）となり、村山政権下で副総理（外務大臣兼務）が自民党総裁の河野洋平氏という体制にあった政治基盤は脆弱であり不安定な政権運営を取らざるを得ない状況にあった。また、平成7年1月17日に発生した阪神淡路大震災及び3月20日に発生した地下鉄サリン事件は、「安全な国日本」とした国民の信頼感を失い、長引く経済不況と相まって1996年1月の村山首相の電撃的な退陣につながる事となった。

2. 経済

平成6年～7年当時の経済は、不動産業界をはじめとするバブル景気が破綻し、長く続いた不況からようやく回復の兆しが見えてきた一方、不動産を担保に多額の融資を行ってきた銀行業界は、多額の不良債権を抱え、一部の銀行は経営破綻に陥る等、「経済は一流」と言われた日本経済の大きなほころびが顕在化した時期でもあった。

3. 防衛省・自衛隊に係る主要事象

平成6年～7年における防衛省・自衛隊（平成7年当時は防衛庁）主要な事象として忘れてならないのは、平成7年1月17日に発生した阪神・淡路大震災である。この災害において死者5500名、重傷者1819名、軽傷者25029名（1995年5月時点：気象庁発表）発生し、初めて「トリアージ」という概念が取りざたされ、DMAT（災害派遣医療チーム）の導入の契機となった災害であり、災害派遣に従事した自衛隊に対し初動の遅れに対する批判が集まった災害でもあった。

災害派遣は、基本的に災害派遣要請権者からの要請に基づき実施するものであるが、要請を受けるいとまのない場合においては要請受権者の判断により自主派遣を行うことが法的に認められてはいるものの、当時の中部方面総監松島氏の回顧によれば、被災の中心であった兵庫県では社会党党首土井たか子の地盤という特殊性もあり、自衛隊の派遣活動自体を拒む風潮が強い地域性があったことは否めなく、兵庫県からの災害派遣要請が発出されたのは午前10時であったと記録されている。また、地下鉄サリン事件においても都知事の災害派遣要請は、12時50分と記録されている。現在では緊急時の活動に対する国民の理解が進み平時から地域防災活動に自衛隊が参加、相互理解が促進され、緊急時における自衛隊の活動を批判するという風潮は払拭されつつある。

4. 化学兵器禁止条約批准と陸上自衛隊化学科職種

化学兵器禁止条約は、化学兵器の製造、所持、譲渡し及び譲受けを禁止するとともに、特定物質の製造、使用等を規制する等の措置を講ずることを目的とし、1997年に発効、我が国は

1993年に署名、1995年9月に批准しているが、1994年は、化学兵器禁止条約批准に係る準備の最終段階時期として化学兵器禁止法（正式名称：化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律（平成7年4月5日法律第65号））の制定に向け、水面下において陸上自衛隊化学学校を国が認める特定施設（特定物質（条約上の表1剤）等を取り扱うことのできる施設）として指定するための根回しが行われていた時期であり、一方において陸上自衛隊内において化学科職種廃止の動きがあった時期でもあった。

松本サリン事件及び地下鉄サリン事件は、化学兵器禁止法制定にあたり陸上自衛隊化学学校を特定施設に指定する水面下の動きの中で発生した事件であったこと及び地下鉄サリン事件における化学科部隊の活動により職種廃止の動きがなくなったことは不可思議な偶然の一致といえよう。

第3節 オウム真理教とは

まず、オウム真理教はどのような形で設立され、拡大し、そして犯罪集団と変貌していったのか。その沿革を2021年公安調査庁資料「国際テロリズム要覧」から主要な事項を抜粋して概観する。

年月日	主要テロ事件、主要動向等
84. 2. 14 87. 7 中旬	「オウム神仙の会」設立 「オウム神仙の会」を「オウム真理教」に改称
89. 7 89. 8. 25 89. 11. 4	山梨県西八代郡上九一色村（にしやつしろぐんかみくいしきむら）（現南都留郡富士河口湖町（みなみつるぐんふじかわぐちこまち））に「サティアン」と称する施設群（以下「上九施設」）の建設を開始（1999年5月頃まで） 東京都は、オウム真理教を宗教法人として認可 弁護士一家殺人事件 麻原の指示を受けた村井秀夫らが、団体に対して批判的な活動を行っていた弁護士一家を殺害することを企て、構成員が、弁護士方に侵入し、同人らの頸部を絞め付けるなどして窒息させて殺害
90. 2 90. 4 頃	衆議院議員総選挙に「真理党」として団体幹部ら25人が立候補したが全員落選 麻原が団体幹部らを集め、「今回の選挙の結果、今の世の中は、マハーヤーナで救済できないことが分かったので、これからはヴァジラヤーナでいく。現

	<p>代人は生きながらにして悪業を積むからポアする」などと発言（以降、団体が武装化を推進）</p>
93. 6. 28	東京・亀戸道場異臭事件（炭疽菌（たんそきん）の散布事件）
93. 7. 2	東京・亀戸道場異臭事件（炭疽菌の散布事件）
93. 8	上九施設にサリン製造実験を行う「クシティガルバ棟」を建設
93. 11 中旬	宗教団体関係者の関連施設周辺にサリンを噴霧（東京都八王子市内）
93. 12 中旬	宗教団体関係者の関連施設周辺にサリンを噴霧（東京都八王子市内）
94. 5. 9	<p>弁護士殺人未遂事件</p> <p>麻原の指示を受けた中川智正らが、団体に対して批判的な活動を行っていた弁護士を殺害することを企て、信徒が、同弁護士所有の自動車のフロントウィンドーアンダーパネルの溝及びその付近にサリン溶液を滴下し、その後、同自動車を運転した同弁護士がサリン中毒症で負傷</p>
94. 6. 27	<p>松本サリン事件</p> <p>麻原の指示を受けた村井秀夫らが、長野県松本市北深志所在の駐車場において、サリン噴霧車に設置した加熱式噴霧装置を作動させてサリンを加熱し気化させた上、大型送風扇を用いてこれを周辺に発散させ、8人がサリン中毒で死亡、約140人がサリン中毒症で負傷</p>
94. 7. 10 頃	<p>構成員殺人及び死体損壊事件</p> <p>麻原の指示を受けた新實智光らが、スパイ容疑をかけた在家の構成員に拷問を加えたが、拷問を加えてしまった以上このまま生かしておくとは後々団体の発展にとって障害になるおそれがあると考え、上九施設において、同在家の構成員の頸部をロープで巻いて絞め付けて、窒息させて殺害。その後、死体をマイクロ波加熱装置、ドラム缶等を組み合わせた焼却装置（マイクロ波焼却装置）の中に入れ、これにマイクロ波を照射して加熱焼却し、死体を損壊</p>
94. 12. 2	<p>VX 使用殺人未遂事件</p> <p>麻原の指示を受けた新實智光らが、上九施設を抜け出した出家した構成員を匿い、同人に弁護士を紹介するなどした者を殺害することを企て、東京都中野区の路上において、注射器に入れた VX を後頭部付近に掛け、VX 中毒症で負傷させたもの</p>
94. 12. 12	<p>VX 使用殺人事件</p> <p>麻原の指示を受けた新實智光らが、在家の構成員の身辺調査の過程で不審人物として名前が挙がり、スパイ容疑をかけた会社員を殺害することを企て、大</p>

94. 12 末	<p>阪市淀川区の路上において、注射器に入れた VX を後頭部付近に掛け、VX 中毒により殺害</p> <p>サリンプラントがほぼ完成</p>
95. 1. 4	<p>VX 使用殺人未遂事件</p> <p>麻原の指示を受けた新實智光らが、団体構成員に対し脱会を促す活動を行っていた、オウム真理教被害者の会会長を殺害することを企て、東京都港区の路上において、注射器に入れた VX を後頭部付近に掛け、同会長が VX 中毒症で負傷</p>
95. 2. 28 ～ 3. 1	<p>公証役場事務長監禁致死事件</p> <p>麻原の指示を受けた井上嘉浩らが、東京都品川区の路上において、団体への出家を案じ身を隠した構成員の所在を聞き出すため、同構成員の実兄である公証役場事務長をワゴン車内に押し込んで、上九施設に連れ込み、意識喪失状態を継続させるため大量に投与した全身麻酔薬の副作用である呼吸抑制、循環抑制等による心不全により殺害</p>
95. 3. 20	<p>地下鉄サリン事件</p> <p>麻原の指示を受けた団体幹部 15 人が、いずれも東京都千代田区の営団地下鉄霞ヶ関駅に停車する日比谷線、千代田線及び丸ノ内線の各電車内等にサリンを発散させて不特定多数の乗客等を殺害することを企て、実行犯 5 人が各電車内において、サリン入りビニール袋を先端を尖らせた傘で突き刺し、サリンを流出気化させて発散させ、乗客ら 13 人がサリン中毒により死亡、5,800 人以上がサリン中毒症で負傷（オウム真理教犯罪被害者等を救済するための給付金の支給に関する法律に基づく給付金の支給時に認定された被害者数。なお、負傷者のうち 1 人が、2020 年 3 月、サリン中毒症による低酸素脳症で死亡。）</p>
95. 3. 22～	<p>警察は、上九施設を含むオウム関連施設を強制捜査</p>

95. 5. 5	<p>新宿駅青酸ガス事件</p> <p>井上嘉浩らが、団体に対する捜査をかく乱するため、繁華街の公衆便所内にシアン化水素ガス発生装置を仕掛け、同ガスによりその公衆便所内の利用者等を殺害することを企て、東京都新宿区の営団地下鉄新宿駅の公衆便所に備え付けられたゴミ容器内に、シアン化水素ガス発生装置を設置したが、同装置からの発火を目撃した者の通報で現場に臨場した同駅職員によって消火</p>
95. 5. 16	<p>都庁爆発物郵送事件</p> <p>井上嘉浩らが、東京都知事らを殺害することを企て、新刊書の内部をくり抜き、その中に、爆薬トリメチレントリニトロアミン（別名ヘキソーゲン）を充填して起爆装置を施したプラスチックケースを挿入した上、同書の表紙を開披することにより爆発するように仕掛けた手製爆発物を製造、これを封筒に入れて、知事公館宛て速達郵便物として投函し、都庁7階の知事秘書室において同郵便物を開封した都庁職員が左手全指挫滅切断等の負傷</p>
95. 5. 16	<p>麻原が殺人及び殺人未遂で逮捕</p>
95. 7. 4	<p>新宿駅青酸ガス事件</p> <p>平田悟らが、JR新宿駅及び地下鉄茅場町駅構内の便所にシアン化水素ガス発生装置を設置したが、新宿駅に設置した装置のみが若干作動して青酸ガスを発生させたものの実害は発生せず</p>
95. 12. 21	<p>「宗教法人オウム真理教」が解散登記</p>
96. 3. 28	<p>東京地方裁判所は、オウム真理教の破産を宣告</p>
96. 7. 11	<p>公安調査庁長官は、破壊活動防止法に基づき、本団体に対する解散指定処分を公安審査委員会に請求</p>
97. 1. 31	<p>公安審査委員会は、上記解散指定処分請求を棄却</p>
97. 10. 8	<p>米国国務長官は、「1996年反テロリズム及び効果的死刑法」に基づき、オウム真理教を外国テロ組織（FTO）に指定</p>
99. 12. 27	<p>公安調査庁長官は、同法による、本団体への観察処分を公安審査委員会に請求</p>
00. 1. 28	<p>公安審査委員会は、観察処分（3年間）を決定</p>
00. 2. 4	<p>「オウム真理教」が「宗教団体・アレフ」に名称変更</p>
00. 7. 1	<p>ロシア人構成員武器不法所持事件（シガチョフ事件）</p> <p>「麻原奪還」を目指し日本での連続爆破テロを企図したロシア人構成員のシガチョフら3人が、ロシア連邦保安庁（FSB）により武器の不法所持で逮捕</p>

01. 1. 23	ロシア連邦沿岸地方裁判所（ウラジオストク）は、シガチョフらに実刑判決（最高がシガチョフの禁錮8年）
02. 1. 30 02. 5. 2 02. 12. 10	「宗教団体・アレフ」の代表に上祐が就任 欧州連合（EU）は、テロと闘うための有効な手段の適用を定めた「2001/931/CFSP」（2001年12月27日採択）に基づくリストを更新し、「資金・資産の凍結」の対象とされるテロ関係者、団体のリストにオウム真理教を追加 カナダ政府は、国連安全保障理事会決議第1373号に準拠したテロ対策法に基づくカナダ刑事法典「テロ組織リスト」を作成したところ、「指定テロ組織」にオウム真理教を指定し、資金・資産の凍結措置を適用
03. 1. 23 03. 2. 6 03. 7. 2	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新を決定 「宗教団体・アレフ」が名称を「宗教団体アーレフ」に変更 オーストラリア政府は、国連安全保障理事会決議第1373号に準拠した「国連憲章（テロリズムと資産取引）に基づく規則2002」（以下「2002年規則」）を制定し、オウム真理教に対し、資金・資産の凍結措置を適用
04. 2. 27	麻原に死刑判決（東京地方裁判所）
06. 1. 23 06. 9. 15	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新（2回目）を決定 麻原の死刑判決が確定
09. 1. 23	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新（3回目）を決定
12. 1. 23 12. 6. 15	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新（4回目）を決定 警視庁は、地下鉄サリン事件等に関与したとして特別手配されていた高橋克也を逮捕
15. 1. 23 15. 1頃	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新（5回目）を決定 「山田らの集団」が、「Aleph」から一定の距離を置いて活動を開始
16. 9. 20	ロシア連邦最高裁判所は、オウム真理教をテロ組織と認定し、オウム真理教の同国内における活動を禁止
18. 1. 22 18. 1. 26	公安審査委員会は、本団体に対する観察処分の期間の更新（6回目）を決定 高橋克也の無期懲役判決が最高裁で確定。オウム真理教関連事件に係る裁判が終結

18. 7. 6	オウム真理教関連事件の死刑確定者 13 人のうち、麻原を始め 7 人の刑を執行
18. 7. 26	オウム真理教関連事件の死刑確定者 13 人のうち、残る 6 人の刑を執行 以下略

以上が、麻原及び死刑宣告を受けたオウム真理教幹部の死刑執行までの主要動向であるが、以後のオウム真理教主流派「Al eph」は、麻原の死刑執行 2018 年（平成 30 年）7 月）後も、これまでと同様、麻原の生誕を祝う「生誕祭」や、年 3 回開催している集中セミナーにおいて、麻原が説法する映像を視聴させたり、幹部構成員が麻原に対する帰依を求める指導を行ったりしているほか、小学生や未就学児童に対して、「真理かるた」、「真理すごろく」等の子供向けの教材を使用して、麻原の説く「教義」の定着を図っている。



出典：産経新聞 <https://www.sankei.com/affairs/photos/180120/afr1801200>

また、2020 年（令和 2 年）以降、新型コロナウイルス感染症の感染拡大が懸念される状況下において、人数や時間を制限しながらも、在家の構成員を全国の施設に集めるなどして、麻原に対する絶対的帰依を扶植する指導を継続した。

さらに、「Al eph」は、麻原の死刑執行後も、これまでと同様、新規構成員獲得に向けた勧誘活動を、麻原の説く「衆生救済」を実現するための重要な取組」と位置付け、組織を拳

げて積極的に取り組んでいる。具体的には、宗教色を感じさせない形で、街頭での声掛け、SNS等の利用等を通じて一般人と接点を持ち、団体名を秘匿したヨーガ教室や勉強会に誘導し、その後、徐々に麻原の教えを扶植するなど、団体への抵抗感を低減させた上で入会させる手法を用いている。また、かつて麻原が後継者に指名した麻原の二男については、幹部構成員が、構成員に対し、めい想の際に麻原に代わって二男を観想対象とするよう指示するなど、団体活動への復帰に向けた気運の醸成が図られているが、その実現につながる具体的な動きまでは見られなかった。

なお、主流派「山田らの集団」においても、「Aleph」同様、麻原の死刑執行後も、幹部構成員が麻原の説法を使用した勉強会を開催するなど、麻原に対する絶対的帰依を堅持する活動を継続している現状である。

(以上、公安調査庁「国際テロリズム要覧」から抜粋)

第2過程

亜リン酸トリメチル \longrightarrow メチルフォスホン酸ジメチル

第3過程

メチルフォスホン酸ジメチル + 三塩化リン \longrightarrow メチルフォスホン酸ジクロリド

第4過程

メチルフォスホン酸ジクロリド + フッ化ナトリウム \longrightarrow メチルフォスホン酸ジフロリド

第5過程

メチルフォスホン酸ジフロリド + イソプロピルアルコール \longrightarrow サリン

なお、当初合成に成功したサリンは第1過程である三塩化リンから始めたのではなく、亜リン酸トリメチルを購入、第2段階から合成を行ったようである。また、地下鉄サリン事件で使用したサリンは、第4過程で合成した前駆物質メチルフォスホン酸ジフロリドを1月1日の読売新聞のスクープで合成が露見した恐れがあるとして廃棄する予定であったところを廃棄できずに残置していたジフロリドを使用しサリンを合成したものである。合成に携わった土谷は再蒸留により純度を高めるべきと主張したが、麻原の指示により不純物が混入した状態の純度35%のサリンを使用したとされている。

3. 作用機序

(3) 以降(6)の医学的見地に関しては緊急災害医療支援学内の以下のURLに詳述されている。ここではその一部を抜粋記載する。

[生物・化学戦 \(BC\) の対処法 \(化学\) - 神経剤 \(タブン、サリン、ソマン、VX\) | 緊急災害医療支援学 - Disaster Medical Logistics Support Research - | \(group-mi.dori.co.jp\)](#)

サリンを始めとする神経剤の作用機序であるが、アセチルコリンは神経伝達物質であり、主に平滑筋、骨格筋、中枢神経、腺に作用する。アセチルコリンの作用は、筋、腺、神経をシナプス、すなわち接合部を介して刺激させ作動することである。終末器官(例:骨格筋)を刺激するため、神経終末はアセチルコリンをシナプスに放出し筋肉を収縮させる。筋肉はアセチルコリンが存在するかぎり、収縮を持続する。アセチルコリンエステラーゼという酵素が、直ちにアセチルコリンを分解し効力のない物質に変換させる。この作用が、筋肉収縮を中断させる。通

常この on~off は非常に速く効率的に起こり、筋肉の効果的なコントロールが可能となる。神経剤が組織のアセチルコリンエステラーゼの作用を阻害すると、アセチルコリンエステラーゼはコリン作動性受容体部位（筋肉・腺・神経組織など）でのアセチルコリンを加水分解することができなくなる。アセチルコリンがシナプス中に急速に蓄積・過剰状態となり、標的臓器での持続的刺激状態（中毒）を惹起する。筋肉では筋線維収縮をコントロールできなくなり、筋線維性攣縮として現れる。その後短時間で、筋肉は疲弊し収縮を止め、呼吸筋では麻痺状態になり死亡する。筋肉以外では、分泌腺や眼での刺激状態で流涙・縮瞳など種々の症状が発現する。血中酵素活性から、組織の酵活性を推測することが可能である。神経剤の急性曝露後には、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が組織のアセチルコリンエステラーゼ活性を最も鋭敏に反映するが、回復期には血漿アセチルコリンエステラーゼ活性が組織のアセチルコリンエステラーゼ活性をより良く反映する。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、赤血球の新陳代謝率に従って1日およそ1%の割合で回復する。組織中および血漿中のアセチルコリンエステラーゼ活性は、新しいアセチルコリンエステラーゼの合成によって回復する。組織と血漿のアセチルコリンエステラーゼの回復率は同一ではなく、すべての組織アセチルコリンエステラーゼ活性の回復も同一ではない。しかし、神経剤を酵素から取り除くことが可能であり、酵素はいくつかの化学物質によって再活性化される。これらの物質の中で最も有用なのはPAMなどのオキシム剤である。しかし、時間が経過し神経剤-酵素複合体がエージング（老化）していれば、オキシムは無効となる。

コリン作動性受容体部位を有する臓器としては、平滑筋、骨格筋、中枢神経系と、多くの外分泌腺である。ムスカリンはコリン作動性部位のいくつかを刺激するが、これらはムスカリン作動部位として知られている。これらの部位を有する臓器としては平滑筋、交感神経節がある。ニコチンは他のコリン作動性部位を刺激し、ニコチン作動部位として知られているが骨格筋や分泌腺に存在する。中枢神経系（CNS）は両方の型の受容体を有しているが、中枢神経での薬理学的作用は複雑で全ては解明されていない。アトロピンとその類似の化合物は、ニコチン作動部位よりもムスカリン作動部位において、より効果的に過剰なアセチルコリンを阻害する。

縮瞳は、神経剤蒸気が直接眼に触れた時、数秒から数分以内にみられる特徴的な徴候である。もし皮膚に液剤が曝露されても、少量であれば縮瞳は生じない。縮瞳は、しばしば目の痛みとともに、暗視、霧視、結膜充血、嘔気、嘔吐などの症状を伴う。目の痛みとは、眼球内もしくは周囲の鋭い痛みや鈍痛であるが、さらに前頭部痛を生じる頻度も高い。このような痛みは、毛様体筋痙攣によると考えられている。暗視は縮瞳によって生じるが、視覚路のコリン作動性神経刺激症状も関与している。霧視の原因はよく解っていない。結膜充血は軽度から重度の場合もあり、時に結膜下出血をみることもある。

4. 同定及びトリアージ

初動対応要員は、患者の神経剤曝露時の初期徴候(視野が薄暗くなる、結膜充血、鼻汁、胸部圧迫感、軽度の筋力低下など)の有無をまず確認しなければならない。周辺の植物や小動物の変化にも注意を向け、様々な異変があれば直ちに周囲に警告を発するべきである。救助チームのすべてのメンバーは化学防護衣をまず装着し、もし曝露が疑われるなら拮抗剤(アトロピン・PAM)投与を考慮する。初動対応要員は神経剤曝露を疑った時には、まず患者と救護者自身のさらなる曝露からの防護をしなければならない。意識がなく、痙攣中または痙攣後で、呼吸困難や無呼吸で弛緩状態にある重症患者であっても、血圧などの循環動態が保たれていれば適切・迅速な治療で救命可能である。これらの患者は、適切な治療が受けられる場合、緊急治療群(赤)に分類される。

縮腫、眼のかすみ、鼻汁があり全身状態やや不良で軽度の呼吸困難を伴うが、意識や自発呼吸があり痙攣のない患者は最小治療群(黄)に分類され、治療で高い生存率を示す。歩行・会話可能な患者は呼吸可能で血行動態も保たれており、治療待機群(緑)に分類される。何れにしても経過観察を十分に行い、再度トリアージを実施し、必要に応じ治療を行なう。

トリアージと症状、治療

群	症状等	治療法等
治療待機群 (緑)	軽度の縮腫はあるが、全身状態良好	経過観察(必要時、血管確保)
最小治療群 (黄)	縮腫、眼のかすみ、鼻汁、軽度の呼吸困難があり、全身状態は概ね良好	血管確保後、アトロピン 6mg/PAM500mg 投与にて、転送
緊急治療群 (赤)	縮腫があり、痙攣・意識消失・呼吸困難があり、全身状態不良	気道/血管確保後、アトロピン 6mg/PAM 1500mg、ジアゼパム 10mg 投与にて、最優先緊急転送
死亡群 (黒)	血圧が測定不能者や頸動脈拍動が触知されない者(但、医療リソースとのバランスで、緊急治療を行なう場合もある)	

※トリアージ後 30～60 分後の再チェックは必須

5. 自動注射器 (MARK I : アトロピン 2 mg・PAM600 mg)

迅速な拮抗剤治療は、除染前にも必要である。野外での拮抗剤注射には自動注射器が有用であり、これは防護服を着ていても使用可能である。内蔵された注射針は、重ね着した服を簡単に貫き、筋肉注射が容易に可能である。神経剤曝露の初期症状が出現したら、MARK 1キット 1セットを直ちに使用する。10分毎に評価し、追加投与を考慮しなければならない。重症患者では、通常 MARKI キット3セットとジアゼパムを投与する。迅速な治療で患者は数時間かけゆっくと回復し、酸素投与を行い患者を暖かくし素早く後送する。

自己自動注射器 (MARK - I Kit)

ラベル 1: PAM600mg

ラベル 2: アトロピン 2mg

米軍では、個人が3セット携行ジアゼパム 10mgも携行



地下鉄サリン事件以降、自衛隊では上記自動注射器を導入、医薬品扱いとして備蓄し、東京消防庁も同様の自動注射器を導入した。しかしながら当時は被災者に対する使用が医療行為にあたるとして被災者に対する現場での使用は法的に認められなかった。しかしながら一昨年10月、一定条件の下、現場の防災業務従事者による当該行為が認められることとなった。

6. 長期影響

経剤曝露後、個人差があるが軽微な脳波異常が1年以上残存することが報告されている。松本サリン中毒患者の5年後の健康調査報告書では、頭痛、易疲労感、目の疲れなどの自覚症状が報告されている。しかしこの自覚症状が、神経剤が直接影響したのか PTSDに関連するものかどうかは不明である。殺虫剤中毒後に報告されている多発神経炎は、神経剤曝露後ではこれまで報告されていない。動物の神経剤の高濃度曝露では、数週間で回復する筋壊死が報告されているがヒトでは報告されていない。

神経剤に暴露した被災者の長期影響については不明な点も多く、被災者の了解が得られる場合において、国として治療、経過観察カウンセリング等を通じた健康影響の調査を行うことが重要ではないかと思料する。

第5節 松本サリン事件

平成6年6月27日夜、長野県松本市において原因不明の毒ガス事案が発生、7名が死亡、約600名の負傷者を出した。これが松本サリン事件である。被害発生当時の新聞では「ナゾの有毒ガス 7名死亡」の見出しとなっており、「農薬中毒に似る」とも記されている。



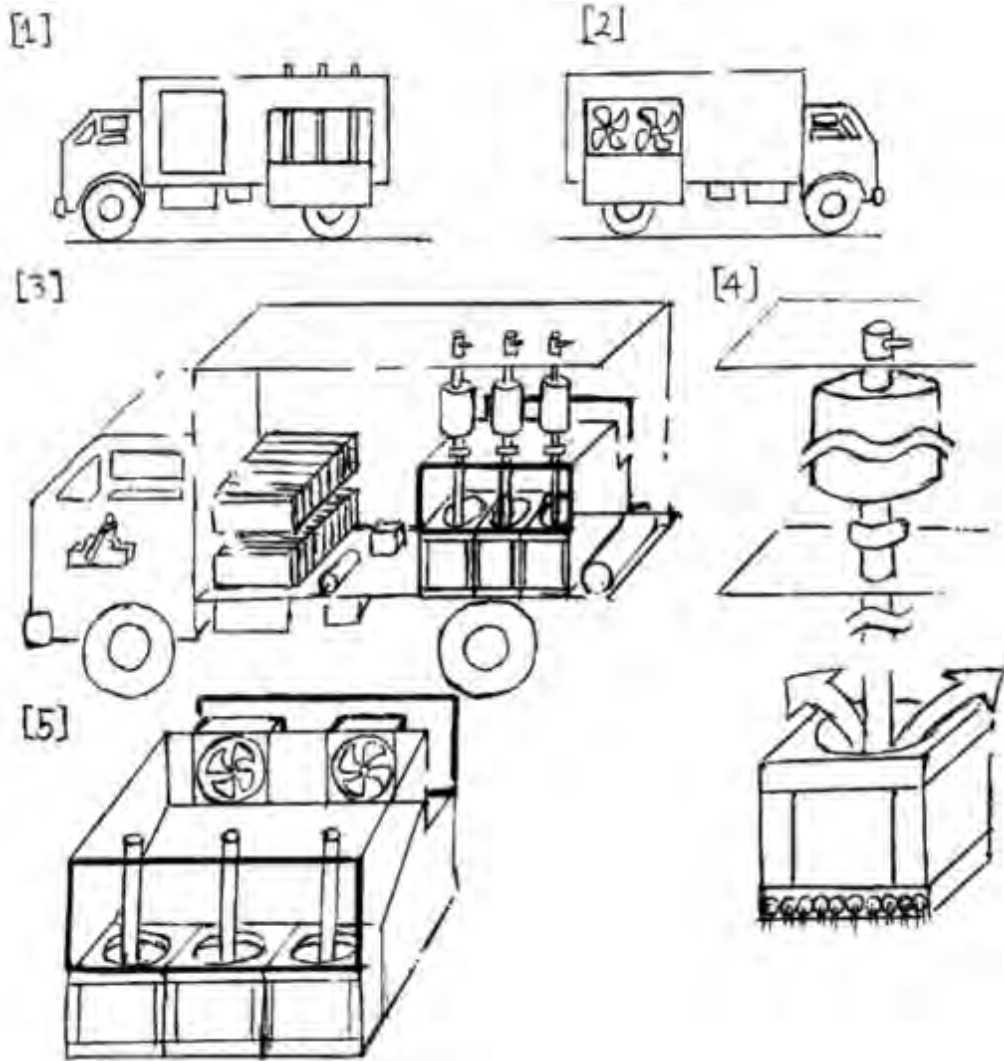
現場をもう少し詳しく見てみると以下の写真の通りである。実行犯の目標は、写真の中央右に位置する裁判所宿舎であったが、当時の風向が南東（写真右下から左上）方向に吹いていたため、剤雲が北側にシフト、結果として明治生命寮、松本レックスハイツ、開智ハイツで7名の死亡者が発生した。また、当該事件の第一通報者である河野氏のご自宅が写真中央やや左の二階建て家屋である。実際にサリンが散布されたのは河野氏自宅に隣接する駐車場からであった。6月27日の夜、サリン30kgを積載したトラックが松本市に到着、裁判官官舎から37メートル西にある駐車場に停車、10時30分頃からサリンを社内で加熱、気化が開始された。サリンガスはまず車内に漏出してから、裁判官官舎に向かうよう誘導された。噴射は約10分間続いたが、かすかな風により剤雲は北側にシフト、裁判所宿舎近隣のアパートや住宅へと流れていったのである。



サリン散布車両は冷蔵配送用トラックを改造したものであり、以下の写真は、オウムの証言に基づき警察が作成したレプリカである。



実行犯の一人である中川智征の証言によれば、その内部構造は下図のとおりである。この図は、2010年11月1日付で中川智正から Richard Danzig に送られた手紙に同封されていたものである。要注意情報を削除するため、編集が加えられている。



事件発生後の現場検証において、駐車場に隣接する木々や草が枯死しており、また池の小魚やザリガニといった水棲生物まで死んでいるのが確認されている。以下にその状況を示す。



出典：松本市有毒ガス中毒調査報告書（平成7年）

原因物質の分析であるが、実は、事件発生の翌日には長野県衛生公害研究所（当時）において池の水を溶媒抽出し GC/MS にかけて分析結果が出ており、「サリン」と特定されていたのであるが、分析担当者が化学兵器として使用されるサリンとは到底信じられず、試料を国立医薬品食品衛生研究所に送付、再分析を依頼している。しかし、そこでの結果もサリンと特定され、長野県警科学捜査研究所においても同様の結果を得たことから事件発生から1週間後に原因物質がサリンであると発表されるに至った経緯がある。筆者はその後当時の分析担当者と話をする機会を得たが、「標準物質がない中でサリンと特定するには相当の苦労があっ

た。」と回想されていた。

原因物質がサリンであると発表された後、犯人像が取りざたされたが、長野県警は第一通報者である河野氏を重要参考人として取り調べるに至った。その要因としては河野氏の自宅から通常では保有し得ない多種の化学物質が押収されたことに起因する。そのリストは以下のとおりである。

押収日 94年 6月28日	シアン化カリウム（褐色ビン）	1本
	プリントシーラー（透明ビン）	1本
	比較電極補充溶液	1本
	STEEL（ビン入り）	1本
	AgNO ₃ のラベル付き黄色ビン	1本
	AgNO ₃ のラベル付きビン入り薬品（フタなし）	1本
	アルミニウム（褐色ビン入り）	1本
	二硫化モリブデン（ビン入り）	1本
	スミチオン粉剤	1本
	アルミニウム（透明ビン入り）	1本
	Lodi ne	1本
	Si lver Cyani de（褐色小ビン入り）	1本
	比較電極補充易	1本
	硫酸銅（結晶）	1本
	金属アンチモン（粉末）	1本
	ビスマス（透明ビン入り）	1本
	塩化第一銅（褐色ビン入り）	1本
	ニッケル（粉末）	1本
	Ni ckel Hydroxi de（緑色ビン入り）	1本
	一酸化鉛（褐色ビン入り）	1本
銅（褐色ビン入り）	1本	
酸化クロム（緑色ビン入り）	1本	
シアン化銀（ビン入り）	1本	
6月30日	殺虫剤（カルホズ 100ml）	1本
	缶（「フレオン TF」と記名あり）	3本
	展着剤（ダイン 100ml）	1本
	殺虫剤（スミチオン 100ml）	1本
7月5日	超音波洗浄用洗浄液	2缶

出典：「オウムの生物化学兵器」石倉俊治著 読売新聞社

「サリン事件」Anthony T. Tu 著 東京化学同人 から一部改変

松本サリン事件の後、警察から化学学校にも問い合わせがあり、装備研究科研究員の一部に当該リストが提示されたようである。警察担当者から前述のリストを提示されサリンが作れないか聞かれたようで、見た瞬間に「無理です。」と回答したところ、「なんとかありませんか？」と言われ返答に窮したと苦笑いしていた先輩の顔を思い出す。

筆者も当時教育部技術教官として勤務しており、学生（と言っても部隊に帰れば中堅の幹部である。）から「河野さんは犯人ですが？」と質問があり、「ほぼ 100%犯人ではない。」と回答していた。「では教官が予想する犯人像は？」と更に問われ以下のように答えていた。

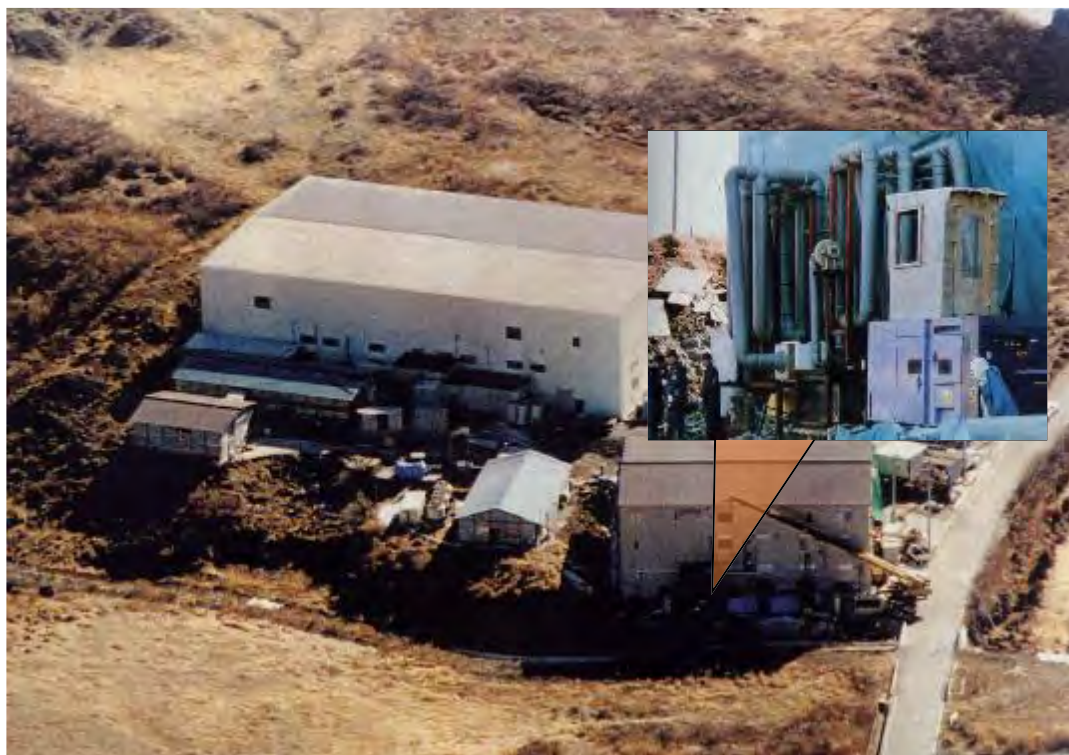
「少なくとも大学以上で専門的に有機合成を学んだことのある人間が、自由に薬品が入手できる実験設備の整った環境にいないとできない。従って河野さんは犯人である可能性はほとんどない。」後になってオウム真理教が実行犯と判明した際、当該学生から「教官。本当は裏情報知ってたんでしょ？」とからかい気味に言われ、回答に窮したのを思い出す。なお、後知恵ではあるが、仮に一会社員がサリンを作成可能な能力を有していたとしても、現場で使用されたサリン推定量を合成するにはあまりに大きなギャップがある。専門的に言えばマススケールが合わない。筆者もサリン合成に携わった経験があるが、合成に必要な材料を入手するだけでも相当の資金が必要となる。それに加えて実験設備や薬品管理等、個人では到底実行不可能であり、河野氏を犯人とする主張は科学的合理性を全く無視した暴論に等しいと言わざるを得ない。

第 6 節 松本サリン事件から地下鉄サリン事件までの間

松本サリン事件以降、捜査は継続されたが、焦点がオウムに向かうきっかけとなったのは上九一色村での異臭事案からである。1994年7月、上九一色村オウム関連施設第7サティアン近傍で異臭事案が発生、同年10月初旬には長野県警の捜査員が第7サティアンの横を流れる小川の土壌を採取、同試料を警察庁科学警察研究所に運び込む。また、並行してサリン製造に必要な薬品の販売ルートを詳細に洗い出していた。11月中旬、科学警察研究所からの鑑定報告書が長野県警に届けられ、その結果、サリン合成にあたって発生する副生成物メチルフォスホン酸ジメチルが検出されたことが明らかとなる。

一方、陸上自衛隊のヘリ部隊は上九一色村の上空を飛行中、オウム関連施設内にソ連製の軍用ヘリ「ミル17」を確認している。この視認情報は陸幕調査部に報告され、調査部は密かにオウムに関する情報収集にあたった。その中で、第7サティアンと呼ばれる施設から特殊な設備があることが確認された。その写真は、まさに大規模な化学プラントに備え付けられるスクラバーとみられる写真であった。関連写真を下に示す。写真中央の大規模施設が一般信者の宿泊施設である第10サティアン、右斜め下の施設が第7サティアン、第7サティアンの左、中央下部のプレハブ施設が実際にサリンが合成されたクシティガルバ棟である。また、写真左、第10サティアンに隣接するプレハブ施設がジーバカ棟で生物剤関連の実験が行

われた施設であるが、この事実は強制捜査後に明らかとなった。



上九一色村に建設されたオウム関連施設第10サティアンと第7サティアン
及び第7サティアン一部拡大写真で巨大なスクラバーが確認できる。

この時点でオウム施設への強制捜査をかける案件が6つもあったのであるが、全ての施設に強制捜査をかけるには法的根拠が乏しい難点があった。そのような状況の中1995年元旦を迎える。1995年1月1日、読売新聞はスクープ記事を掲載する。

サリン残留物を検出

山梨の山ろく「松本事件」直後

関連解明急ぐ

長野・山梨
県警合同で

【山梨県山梨市】山梨県警と長野県警が合同で、山梨県山梨市と長野県山ノ内町の山ろく地区で、サリン残留物を検出した。山梨県警は、この残留物の検出が、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。



山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。

山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。

山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。山梨県警は、この残留物の検出を契機として、山梨県警と長野県警が合同で、山梨県警が昨年11月に山梨市で検出したサリン残留物と一致する可能性が高いと見ている。

上記のスクープは警察そしてオウム真理教にも衝撃があった。警察内部では直ちに強制捜査に入るべきという積極意見もあったが、更に裏付け捜査が必要との慎重案もあった。オウム真理教という宗教法人格が捜査員の決心を鈍らせていたのは否めない事実であろう。一方オウム側も直ちに対応にあたった。麻原は中川に対してサリン関係薬品をすべて処分するように指示、第7サティアンの工事は1995年1月1日以降完全に中止され、「宗教施設」への偽装隠ぺい作業へ移行した。中川によれば、オウムのサリン製造はいつかはマスコミに漏れるだろうと思っていたが、そんなに早く表面化したことに驚いたという。差し迫っている警察の強制捜査で発見されるのを恐れ、教団での上位者が中川に対し、サリン（約20リットルが保管されていた）、VX液剤（約100～200ミリリットル）、ソマン、麻薬類、およびこれら物質の前駆体を含む、すべての違法化学物質を廃棄するよう命令されたとのことである。廃棄作業は急を要し、最初の3日間は寝ていなかったと中川は回想している。廃棄・隠蔽の

作業は、2月の末 までかかったようである。この際、廃棄しきれなかった前駆物質を使用して合成されたサリンが使用されたことは前述の通りである。



プラントを隠ぺいしたシヴァ神像（左）と
シヴァ神像を取り外した状態のプラント施設（右）

第7節 地下鉄サリン事件

(1) 事件前（3月18日及び19日）

3月17日（金）の夜、教育訓練用VTRの完成確認を終えて深夜帰宅した自宅に留守電が入っていた。化学学校当直からの伝言で「明日出勤されたい。」との内容、せつかくの休日に何事かと思いながらも出勤すると、教育部内が妙に騒々しい。聞けば緊急に神経剤防護訓練を朝霞で行うとのこと、教育編成で検知、防護、除染の機能に区分し、朝霞駐屯地に移動、駐屯地体育館で器材を展開、防護衣、防護マスクは400個セット準備した。

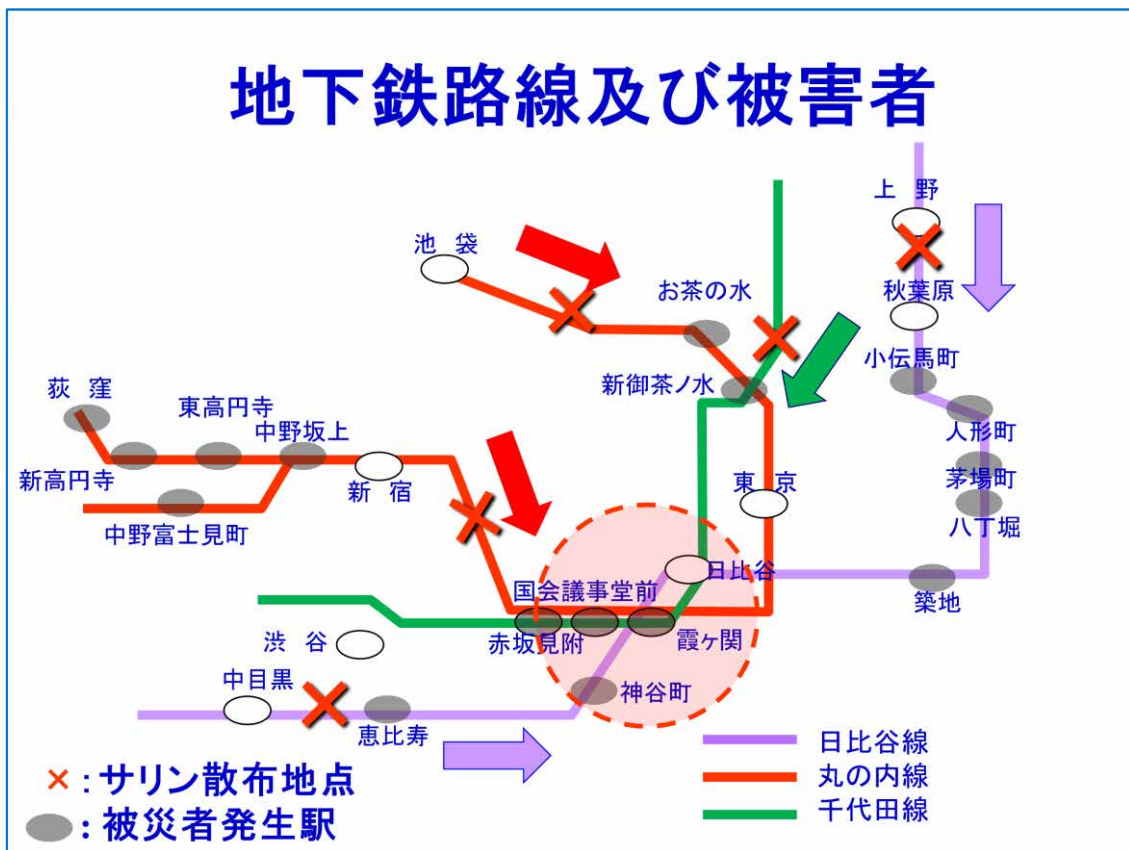
翌19日朝10時頃と記憶しているが、教育対象部隊が朝霞駐屯地に到着、その姿に正直驚きを隠せなかった。教育対象者は機動隊隊員400名であったからだ。当初、機動隊隊員にマスクと防護衣を400個セット交付し、それぞれの区分ごと約100名に神経剤の特性、効果、検知、防護及び除染の概要を教育することとなった。特に防護装備に装着に関しては詳しく行っていた記憶がある。約半日教育を行い、教育終了後仲間内で「近々サリンに係る警察の強制捜査あるんだろうな」との耳打ち話をしていた。

(2) 事件当日（3月20日）

ア 事件発生時

1995年3月20日は、日曜日と春分の日に挟まれた平日の月曜日で、当時3月22日が陸上自衛隊主要幹部の定期異動発令の日であったため、多くの自衛官は代休を取得、出勤する者は少数であった。前日機動隊に教育訓練を行った化学学校職員の多くも代休を取得しており、筆者は当日出勤した少数派であった。8時を少し回った頃、教官室の電話が鳴った。取ると某師団化学幹部から「アセトニトリルって何？」の問い合わせで

ある。化学屋にとってアセトニトリルは典型的な有機溶媒である。その旨を伝えると「人死ぬ？」と聞いてくる。アセトニトリルでの死亡例はほとんど聞いたことがない。「多量に吸い込めば死ぬことはあるだろうけど、そんな話は聞いたことがない。」と回答した。その電話を切るとまた同様の問い合わせである。同様の回答をして電話を切ると、相当に慌てた様子で校長副官が教育部に来て同じことを聞いてきた。「アセトニトリルで何かあったんですか？」と問い返したところ、「テレビをつけて見てくれ」と言ってそそくさと帰っていく。不思議に思ってテレビをつけたところ、緊急報道で都内の地下鉄出入口での惨状が伝えられていた。その症状は、「目が痛い」、「暗い」、「息苦しい」といったものである。テレビから流れてくる被災者の症状は我々にとって典型的な神経剤の症状であった。その瞬間、これはアセトニトリルではない。神経剤だ。と直感した。ただ、その時は自分がまさか現場に行くとは夢にも思わず、テレビの前の一視聴者となって、警察、消防がどう対応するのか他人事のように眺めていた。サリンが散布された地下鉄路線及びその際の被災者の状況は以下のとおりである。





被害に苦しむ被災者

出典：サリン事件 産経新聞社

この時実際にサリンの分析にあたったのは当時警視庁科学捜査研究所職員の服藤恵三氏である。警視庁科学捜査研究所の薬毒物担当係長だった服藤氏は2015年3月16日の時事通信でサリンの分析にあたったことを次のように回想している。以下抜粋する。



元科学捜査研究所研究員 服藤氏

「サリンの可能性は頭にあった。それでも驚がくした」。20年前、危険を感じながら急いだ鑑定作業を今も鮮明に覚えている。あの日、普段通り東京・霞が関の科捜研に出勤し、白衣に着替えた。15分ほどするとサイレンが聞こえ、音は増え続けた。無線を聞きに行くと、「築地駅で多数が倒れている」。他の複数の駅も同じ状態らしい。緊急鑑定の準備を始めた。午前9時5分ごろ、築地署の刑事が飛び込んできた。「車両の床から拭き取ってきました」。手には3重のポリ袋。薄い茶色か黄色の、湿った脱脂綿が入っていた。

現場の様子を「けいれんする人、泡吹く人、意識のない人がいた。共通して『暗い、暗い』と訴えています」と説明し、続けた。「実は私も暗いです」。刑事の瞳は針穴のように縮んでいた。縮瞳である。「有機リン系毒物だ」。屋上へ駆け上がった。手袋とマスクを忘れたことに気付いたが、「3分も惜しい」。風上を背に作業に取り掛かった。1枚目の袋を解いて三角フラスコを入れ、ピンセットで脱脂綿を落とした。手に付かぬよう、袋の上からフラスコを持った。同34分、装置が分析結果を出した。「サリン」前年夏に長野県松本市でまかれたものだ。震えも脂汗も出なかったが、頭の中で「やはり」と「なぜ」が錯綜（さくそう）した。』



地下鉄サリン事件でオウムが使用したサリン

また、信州大学柳沢教授もサリンを疑った一人である。柳沢氏は松本サリン事件での診療記録をFAXで聖路加病院に送付、聖路加病院での治療の一助となっている。また、当時自衛隊中央病院に勤務していた青木先生もまた聖路加病院において神経際による症状を指摘、助言を行っている。以下は青木先生の述懐である。

週が明けた3月20日の月曜日、約2ヶ月ぶりに病院に復帰しました。病棟に入院患者がいるわけでもなく、医局や外来、病棟にAOCから戻ってきたことを報告し、8時半頃に外来待合ロビーを歩いていたところ、テレビのニュースで「都心地下鉄内で爆発事故の模様」というアナウンサーの声が聞こえました。同時に、ポケベルが鳴り、医局に戻ってみると、「青木医官、警視庁から省庁間協力で自衛隊に依頼が来た。地下鉄内で起こった爆発事故で多くの負傷者が出ているので救援を求むとのことだ。その白衣のままでもいいので、玄関前に待機しているアンビュ（救急車）に乗って、L0（連絡担当幹部）が行っている飯田橋の警察病院へ直行してくれ。L0は青木医官もよく知っているM医官だ。」と、上官からの指示がありました。AOCに入校していた防衛医大9期の陸上自衛隊医官を中心に、海上・航空自衛隊の医官と看護官数名もメンバーに組み込まれ、午前9時前に自衛隊中央病院を出発。その際に、なんとはなしに「何かの役に立つかもしれない

い」と思い、医局の机の上に放置してあった衛生学校でもらった教本や資料を一緒に持って行ったのでした。

9時半前に警察病院に着くと、先輩のM先生が情報収集した状況を説明してくれました。「午前8時頃、都心のいくつかの地下鉄路線内で大量傷者が発生。当初は爆発事故との情報であったが、どうやらそうでは無い模様。聖路加国際病院他、いくつかの病院に多くの負傷者が搬送されている。手分けしてそれらの病院に行き、初期治療の援助に当たって欲しい。おっ、青木！お前は先週までAOCだったな。大量傷者には慣れてるだろう。一番、患者数の多い聖路加に向かえ。」と。仲の良い先輩だったので、他の医官を指名するよりも頼みやすかったんだと思います。僕自身も、阪神・淡路大震災（AOC入校中の1月17日に起こった）の際の医療支援部隊としては、行くことが叶わずにいたため歯痒い思いをしていたので、「先輩、任せてください。阪神・淡路の時に力になれなかった分、一生懸命全力でやってみせます！」と応えていました。

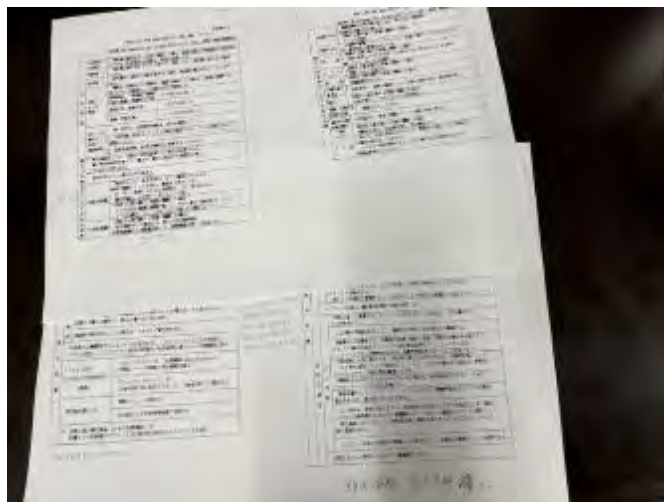
再び、アンビュに乗り、飯田橋から築地の聖路加国際病院へ向かいました。天気の良い、朝から暖かい春の日でした。皇居あたりの外堀通りは一般車両の通行はストップされ、救急車やパトカーがサイレンを鳴らしながら、走っている光景は異様なものでした。地下鉄の地上出口付近には多くの人がうずくまり、倒れて口から泡を吹いている人もいました。「一体、何が起こったんだろうか？」

10時前に聖路加国際病院に到着。副院長先生、内科部長先生に「自衛隊中央病院から派遣された医官と看護官です。お手伝いさせて下さい。」と挨拶したところ、副院長のM先生が、「自衛隊の先生方、ありがたいです。うちでは外来診療をストップさせ、手術も緊急オペ以外は全て延期に。非番のスタッフたちにも全員招集をかけて対応しています。すでに300名以上の負傷者がいます。日野原院長が前線に立ち、軽症、中等症、重症の分類をします。自分で歩けるような軽症患者は2階にある礼拝堂へ、中等症はストレッチャーで9階の病棟へ、重症患者は救急外来からそのままICUへ運んで対処しています。先生方は軽症患者のいる礼拝堂へ行って診察治療にあたっていただけますか。」同時に神経内科のO先生が「実は、すでに、亡くなった方がお一人。CPA（心肺停止状態）の方がお二人、痙攣を起こして意識のない重傷者がお二人います。これまでの情報では、アセトニトリルが検出されていて、それによる中毒だと考えたのですが、過去の文献を調べてもそこまで重篤になるようなことがアセトニトリル中毒では考えられず、何がなんだがわからないのです。」と言われました。

すぐに2階のトリスラーホール（礼拝堂）に行き、負傷者の診察を開始しました。5～7人、時間にして10分もなかったでしょうか、皆一様に「胸が押されるようで、息が苦しいんです」、「目の前が暗くて見えにくい」、「目の奥が痛いです」という訴えを…背中に緊張が走りました。「こ、これは、10日前に答案用紙に書いた5つの臨床徴候だ!」。改めて、患者の目を見ると、見たことのないピンポイントの縮瞳を全員が呈しています。すぐに、聖路加の先生に、「これは神経剤、いわゆる毒ガスに晒された時の



(衛生学校で学んだ内容 2)



(聖路加国際病院で配られた自衛隊資料)



聖路加病院チャペル内での被災者対応状況

後日、米軍とイスラエルの軍医が自衛隊中央病院に来て、当時の状況や診断・対処法について細かく聞かれました。「このような状況で死者が十数名というのは、ミラクルだ。」と言って帰って行きました。

自衛隊は平時にきちんと有事に備え、しっかり準備しているのです。色々な偶然が重なって、自分が600名以上の負傷者を受け入れた聖路加国際病院に派遣され、多少なりとも日本国民のお役に立てたことは僕の人生で最も大切に貴重なことでもありました。医療機関は、医療機関内で被災者治療に全力を傾けていたことがわかる事例である。

イ 非常呼集から市ヶ谷へ

医療機関とは異なる動きではあるが、組織の動きは速かった。直ちに非常呼集がかけられ、それぞれ自宅に電話呼集がかけられたが、悲しいかなその大多数は留守電となっていた。当初は留守電に詳細を伝えていたが、時間が惜しいため、「非常呼集。帰宅後直ちに出勤せよ。」となっていた。その後化学学校は6名の幹部を市ヶ谷に派遣することを決定、10時30分頃市ヶ谷駐屯地に向けて出発することとなった。市ヶ谷到着までの間、11時頃に原因物質はサリンであるという警察発表を受け、除染剤を水酸化ナトリウムにすることとし、市ヶ谷に到着後速やかに水酸化ナトリウムの緊急調達及び補給の旨を武器補給処十条支処（化学科物品の調達補給に携わる機関）に依頼した。また、32普通科連隊は除染活動のための資器材の集積、点検に大わらわの状態であった。

ウ 災害派遣要請受けから現場進出まで

12時50分、都知事から第1師団長に対して災害派遣要請が入り、当時32普通科連隊長であった福山1佐から災害派遣に当たっての訓示を受けた。この際、連隊長から「現場は、その部隊の最高階級の者が指揮を執れ。」との指示があり、ここで初めて自分が現場に赴き、指揮を執るとの意識が確立された。また、「隊員を殺さないでくれ。」との言葉もあり、この段階で除染準備を普通科連隊の隊員が、除染を化学科の隊員が実施するという考えを固めていた。その後、警察車両の先導の下で市ヶ谷駐屯地を出発し、築地駅

に向かうこととなったが、警視庁管内でも所轄警察署の誘導が必要であったため、築地へ向かうためには築地署の到着を待つ必要があった。また、自衛隊の車両ドライバーが、都内の道路に不案内なため道に迷う、緊急車両としての訓練を受けていないため、警察先導にもかかわらず赤信号で停止してしまう、一般車両が車列に割り込んで信号で停止するため後続が追尾できない等の支障が生じたのも事実であるが、緊急車両としての訓練を除きこれらのほとんどはナビゲーションシステムがスマートフォンに装備されている現在では解消されているものと信じる。

エ 日比谷線築地駅での活動

15時頃、日比谷線築地駅前に到着、連隊隊員は直ちに除染準備に入った。また、ほぼ同時に緊急到達された水酸化ナトリウムの交付も受けた。筆者は除染準備の指示を行うとともに、現場にいた警察、消防、駅職員に除染を行うために必要な関連情報を尋ねたが、的を得た情報は皆無であった。誰一人として中の状況を承知している者がいなかったのである。除染準備は進めていたものの、汚染の範囲、規模、サリンの残留状況がわからないままでは除染所要が見積もれなかった。このため、自ら駅構内に入り現場の確認を行った。その結果、汚染の規模が小さいことが確認できたが、吐血の後も生々しい無人の地下ホームの気味の悪さは今でもはっきりと覚えている。

この時点で化学科部隊が同行していれば、速やかに除染活動を開始できたのであるが、化学科部隊到着まで30分以上の待機時間があった。この間が最もじりじりとした非常につらいものがあったのを覚えている。なぜなら、除染所要は小さくなく、技術的にはさほど困難な除染活動とはならないことは明白であったが、連隊長から「隊員の殺さないでくれ」との言葉があり、普通科の隊員に除染活動を実施させることは考えていなかったため、化学科部隊の到着を待つ以外に手段がなかったのである。

16時30分頃化学科部隊が到着、隊員3名により除染活動を行った。この際同行した警察官には他の車両の再確認と不審物の有無を消防隊員には除染後の水洗を依頼している。



除染準備中の第32普通科連隊隊員 築地駅除染中の化学科隊員（右・下）



この活動を第32普通科連隊広報班がVTRに収めた記録が、サリン事件除染活動のほぼ唯一の記録映像となって各マスコミに配給され、著しい広報効果を挙げた。

除染活動はさほどの困難もなく終了、その旨を現地の警察、消防等に伝えたが、駅職員の「駅はいつから使えるのでしょうか？」の言葉が非常に大きくのしかかってきた。当時の化学剤検知器と言えば、ガス検知器のみであり、剤の有無を確認する程度のものであった。また、前述のとおり濃度が薄くても長い時間その場にいた場合には同様の効果が出てくる可能性もあった。このため、筆者は現場において自らマスクを外すことによる安全確認を行うことを決断した。この方法は、当時米軍マニュアルに記載されているやり方であり、現場でマスクを少し開け、深呼吸した上でマスクを閉じて1分間待つ。縮腫が起きないことを確認の上で同様のことを繰り返すのである。万が一症状が発生した場合に備えレベルAを装備した消防職員に同行をお願いし、その隊員の目の前でマスクの開け閉じを繰り返し、最終的に完全にマスクを外して深呼吸した。幸運なことに縮腫を始めとする神経剤の症状が発現することはなかった。命を張ったとの意識は全くなかったが、上司から「蛮勇を振るうな。」とたしなめられたこともまた事実である。

その後、築地部隊は後楽園駅に移動、後楽園駅奥にある車両操車場にあった汚染車両の除染を行い、霞ヶ関駅に移動、霞ヶ関駅ホームの除染を行った後、午後11時30分頃市ヶ谷駐屯地に帰隊した。その際、深夜にも拘らず、駐屯地の隊員が拍手で出迎えてくれたこと、出勤隊員のために夜食、風呂が準備されていたことは非常にうれしい記憶として今も鮮明に記憶に残っている。



丸の内線後楽園駅奥の操車場における除染後の水洗状況

(3) 3月21日～3月24日まで

3月21日は祝日（春分の日）であったが、前日の除染の結果が現れるとあって上級部隊では相当に緊張したらしいが、いずれの路線でも異状なく地下鉄が運行され、初めて任務完遂を感じたと回想されている。また、筆者は当日非常に奇妙な指示を受けている。曰く「指定された部屋に待機、一步も出てはならない。トイレに行く際には必ずその旨を伝え戻るときも戻った旨を伝えろ。」何のことはない。一種の監禁状態になったのである。当時その意味は全く分からなかったが、その意味が理解できたのは翌22日早朝から開始されたオウム真理教施設の強制捜査であった。この強制捜査は麻原が逮捕される5月16日をピークに収まりを見せていくが、特に第7サティアン関連施設の強制捜査にあたってはいろいろな意味で困難を極めた。3月22日早朝防護マスク。戦闘用防護衣に身を包んだ多数の機動隊員が第7サティアンに向かっていく姿は今も記憶に焼き付いているが、実はその先頭にいたのは化学科職種の隊員であったことは意外に知られていない。第7サティアンから押収された多数の化学薬品の確認、回収にあたったのは警察庁に出向した化学科の隊員であった。3月22日強制捜査によって押収された主要な化学薬品は以下のとおりである。

- ・三塩化リン 50t
- ・イソプロピルアルコール >500kg
- ・フッ化ナトリウム 10t
- ・メチルアルコール 多量
- ・2-PAM 600アンブル
- ・グリセリン 60 t
- ・硝酸 1.5 t



押収された化学薬品類（左：イソプロピルアルコール 右フッ化ナトリウム）

ただ、この際に押収された化学薬品の総量と警察が裏取りした化学薬品の総量は特に主原料である三塩化リンについて相当に乖離があったようである。そのため、警察の強制捜査は当初（サリンが相当量あるかもしれないことから）慎重であった。後日、第6サティアンの地下から相当量の三塩化リンが発見され、サリンを隠し持っている可能性が大幅に否定され強制捜査の速度が大幅に加速されたのであった。



後日第6サティアン地下から発見された三塩化リン