

# 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<sup>1</sup>。これは新型インフルエンザであるアジア風邪（1957 年）<sup>2</sup>や香港風邪（1968 年）<sup>3</sup>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<sup>4</sup>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

---

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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<sup>5</sup>。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<sup>5</sup>。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 Strategy<sup>6</sup>)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

---

<sup>5</sup> 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](https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaisei20221107.html)

<sup>6</sup> 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る。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<sup>7</sup>。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

---

<sup>7</sup> 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<sup>8</sup>。

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<sup>9</sup>。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

---

<sup>8</sup> 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。

<sup>9</sup> 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<sup>10 11</sup>。

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

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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<sup>12</sup>

<sup>12</sup> <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を示された<sup>1</sup>。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  $\mu\text{g}$  と、ファイザーワクチンの 30  $\mu\text{g}$ 、モデルナワクチンの 100  $\mu\text{g}$  (3 回目以降は 50  $\mu\text{g}$ ) 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、

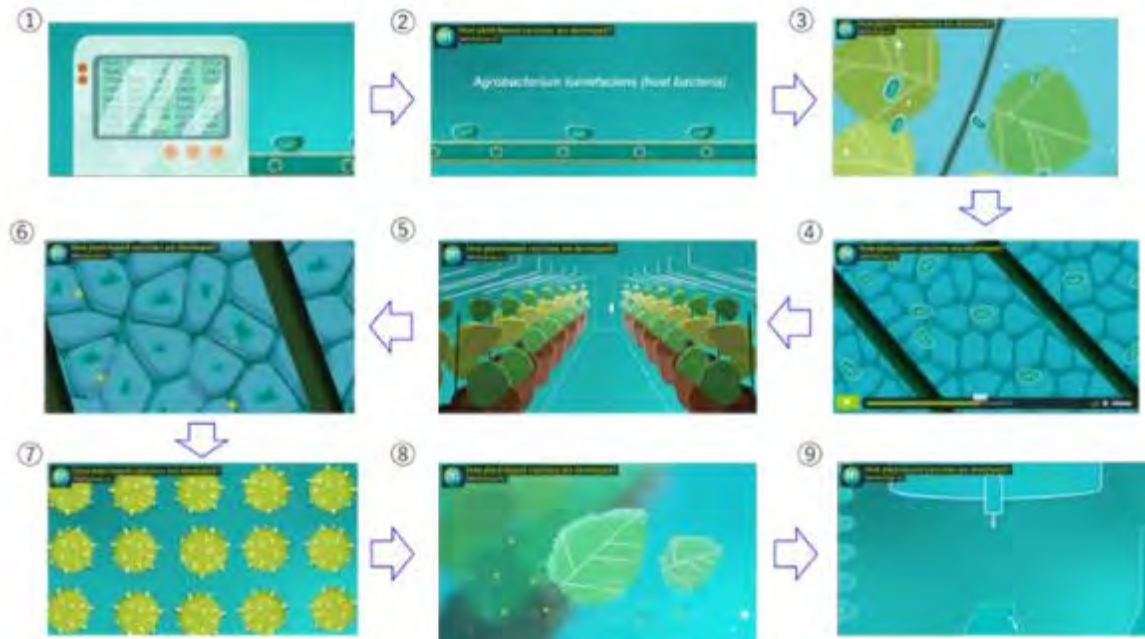
現・KM バイオロジクス株式会社)、北里第一三共ワクチン株式会社(現・第一三共バイオテック株式会社)の三社で全人口をカバーすべく、総額で約1,000億円の助成が行われた。しかし2018年(平成30年度末)をもって、「3社の合計としてワクチン株の決定から6か月以内に全国民分のワクチンを細胞培養法によって製造する体制が整備された」ことを受け政府の事業は完了し、助成は打ち切られた。

- 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<sup>13</sup>。
- 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。

<sup>13</sup> 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<sup>14</sup>。

- 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<sup>15</sup>。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

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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<sup>16</sup>。

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)。

<sup>16</sup> 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 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<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>。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

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

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