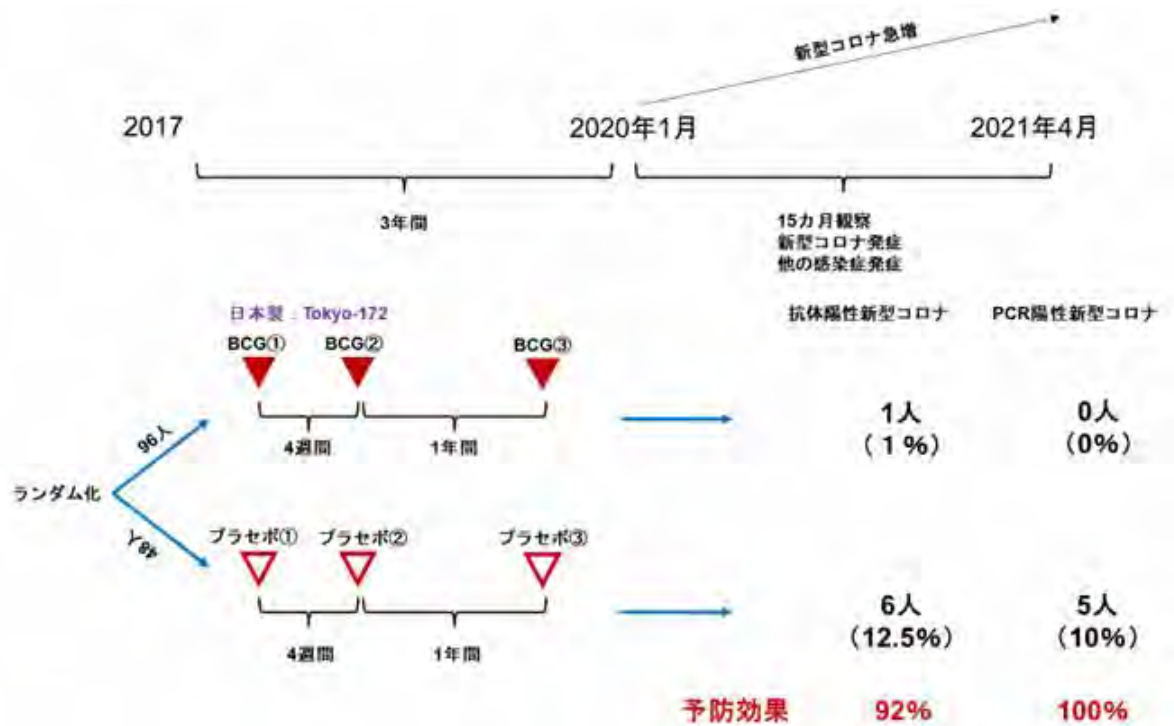


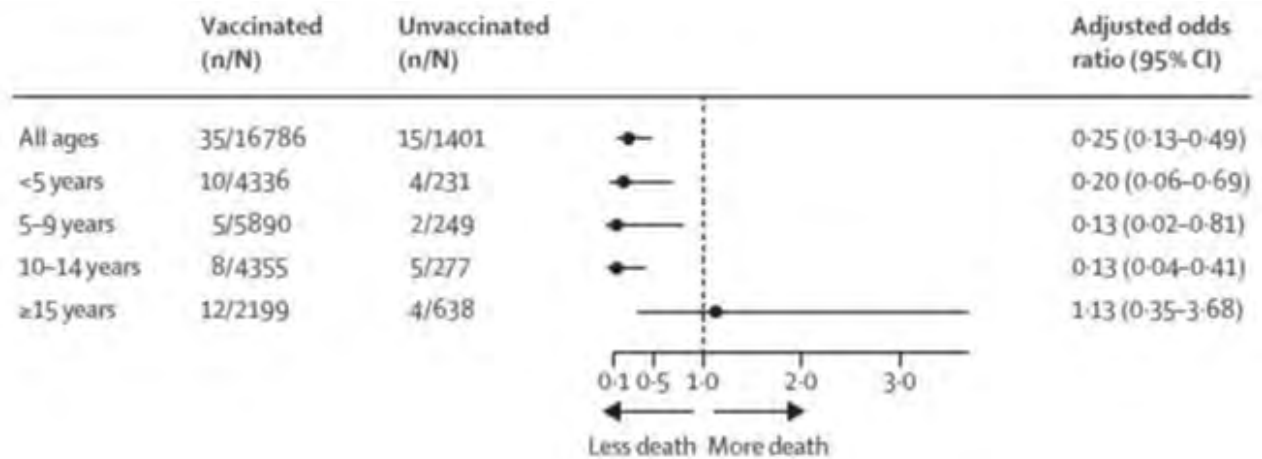
- ハーバード・メディカル・スクール等において、第3相臨床試験で科学的にゴールド・スタンダードな手法である二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が行われ、BCG3回接種がプラセボと比較して新型コロナ発症を9割以上予防することが示された¹⁹。



- 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るべきである。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- 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。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が来ると次にな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。

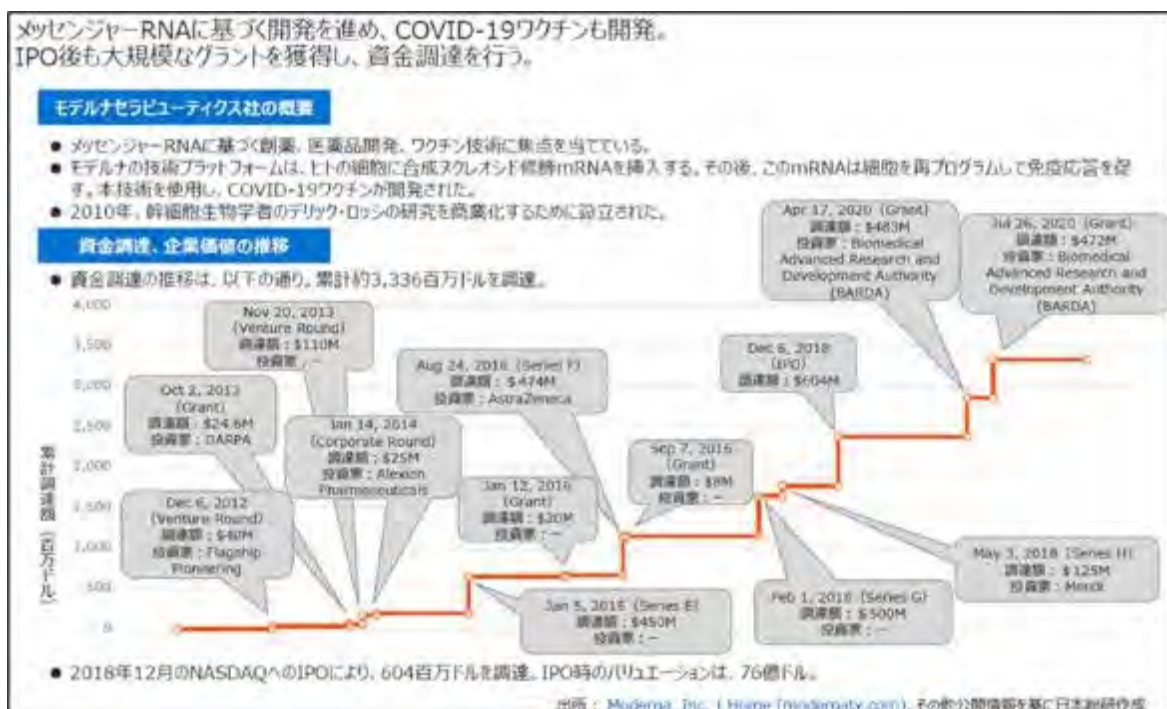


図 1. モデルナの資金調達の推移

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ライセンス料（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 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ウイルス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を研究することで出てくるはずだ>

ラジーブ・ヴェンカヤ先生へのインタビューの際、私は「新型コロナウイルス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。」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。新型コロナウイルス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OSHIELD、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 CRISPR/Cas9 遺伝子編集による医療技術	145
1. CRISPR/Cas9 の発見の意味	145
2. CRISPR/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 CRISPR/Cas9 遺伝子編集治療 ...	156
5. 鎌状赤血球症に対する CRISPR-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ミリオンの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ったらろう」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