

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10km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。

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日以内で死亡するなど、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亡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ン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.

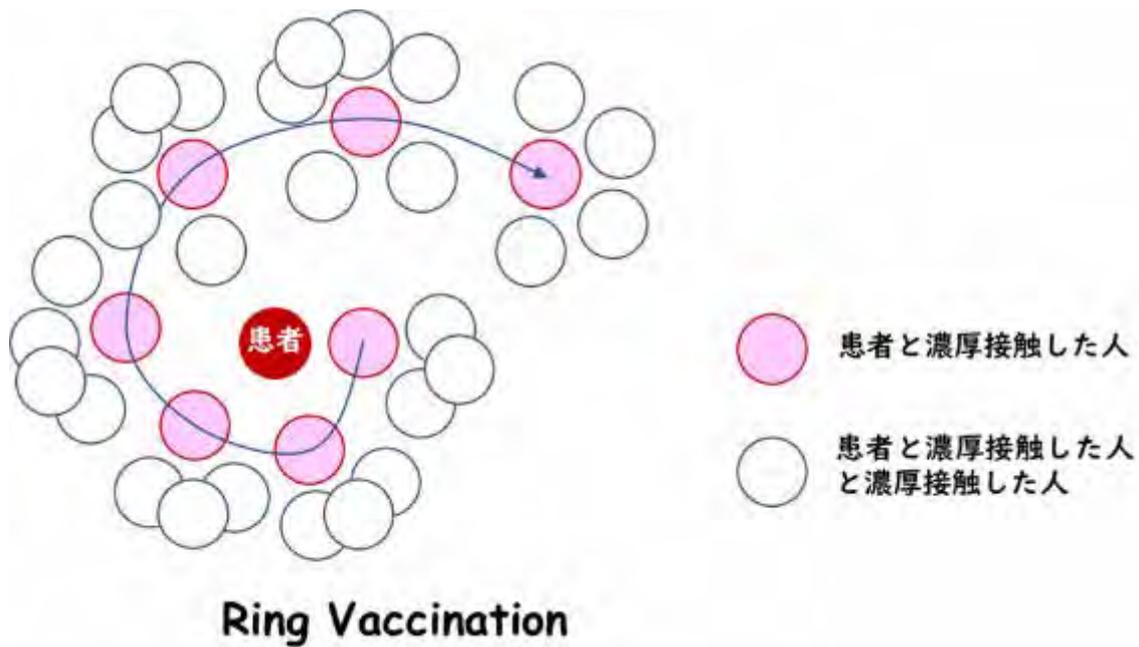


図1. リングワクチネーション

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たても、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、アルバニー第一首相は、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）では富士フィルム、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).

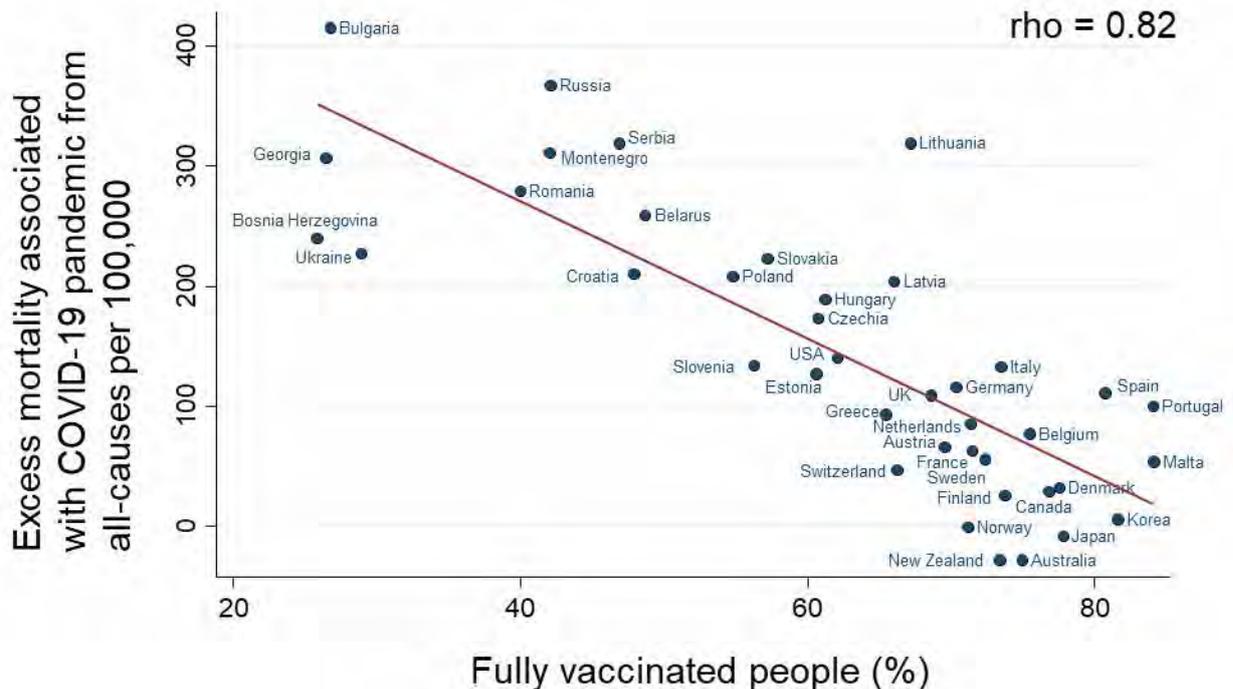


図 1. 高齢化が進んだ 40 か国におけるワクチン接種率と人口 10 万人当たりの超過死亡率の関係

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 のシークエ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: これが文字で 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-methyl pseudouridine 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 カーブスベイ保健宣言 <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>

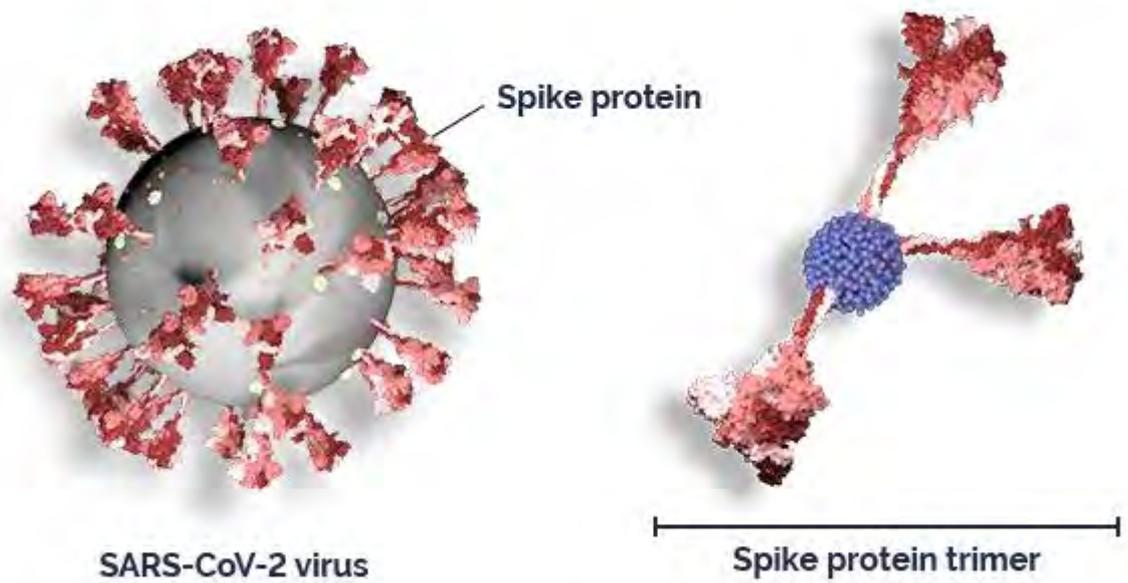
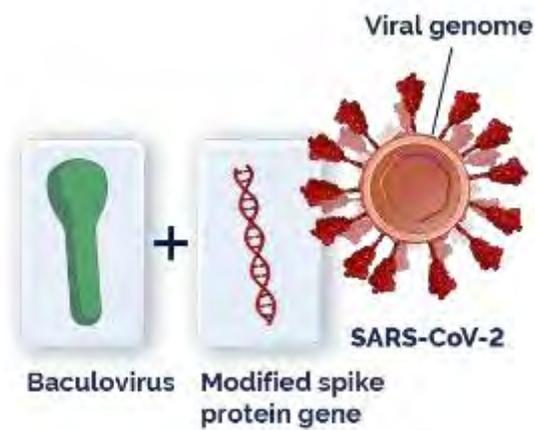
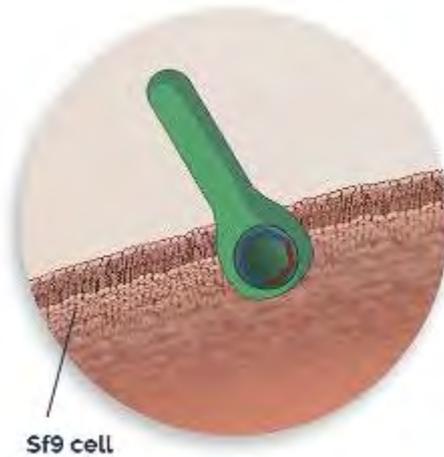


図 1. SARS-CoV-2 とノババックスワクチンに使用するスパイク蛋白トリマー

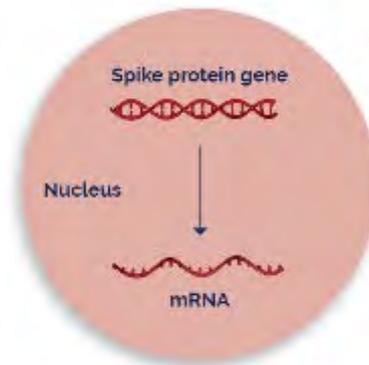
- 1) 免疫細胞が反応する抗原を同定し（新型コロナの場合スパイク蛋白）、それを規定する遺伝子を修飾して昆虫の細胞に感染するバキュロウイルスに導入する。



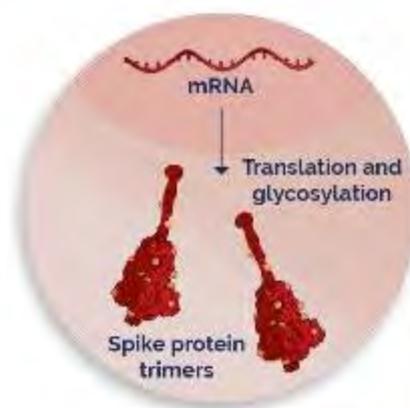
- 2) 組み換え遺伝子を含むバキュロウイルスを蛾の細胞である Sf9 細胞に感染させ、これらの細胞内で増殖する。



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。