

図3. 本物のウイルスに酷似したウイルス様粒子を植物は大量に分泌する

## 5. 免疫を強く刺激し長期に維持し得る

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

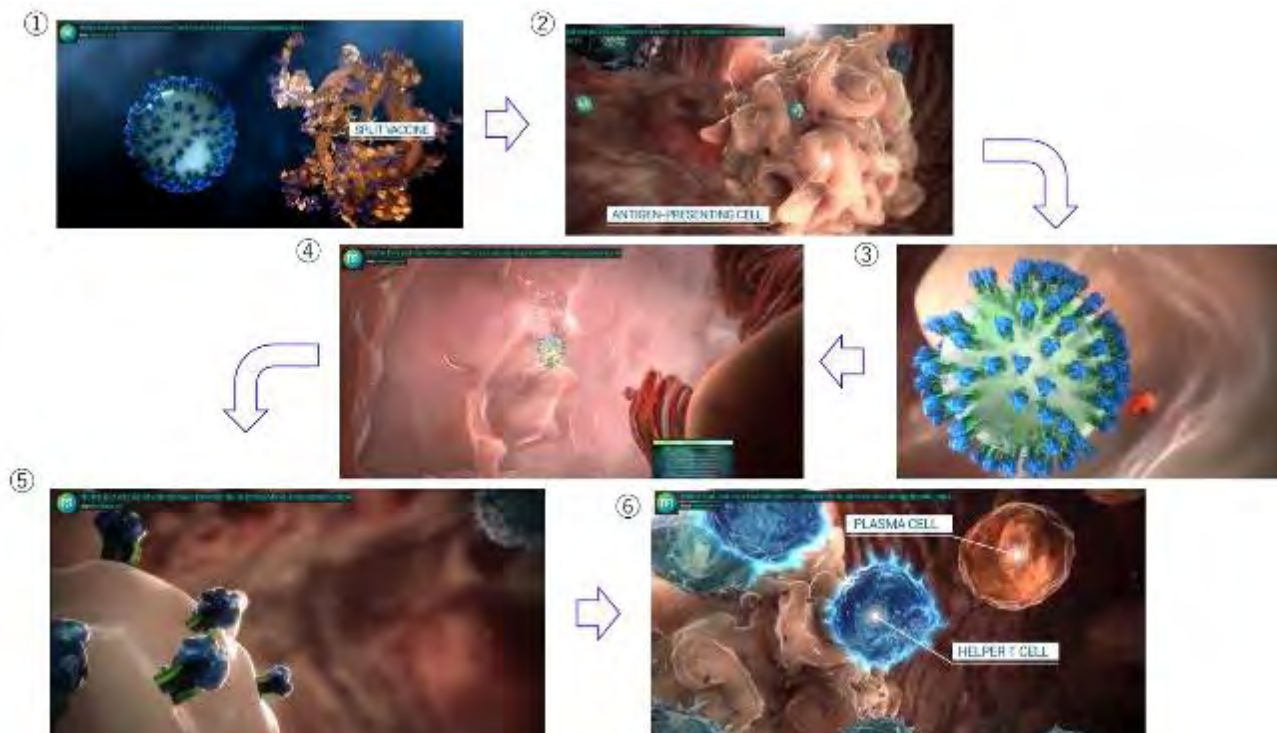


図4. 本物のウイルスとそっくりであるが故に免疫細胞に認識されやすい<sup>122</sup>

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

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

## 6. 開発の利点

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

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

---

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

<sup>123</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.

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

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

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

## 7. 田辺三菱製薬 海外子会社メディカゴの全事業から撤退

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

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

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

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

## 第 5 節 パンデミック前に準備できるユニバーサルワクチンとしての BCG

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

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

## 東京株

### 1. 現状と提言

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

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

回答：BCG がその答えになるのではないのでしょうか？

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

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

その可能性を秘めているのが、結核予防のワクチン、BCG である。

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

<sup>132</sup> 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.

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

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

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

た、あるいは出しつつある国々である<sup>136</sup>。

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

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

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

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

## 2. BCG がユニバーサルワクチンとなり得るエビデンス

<BCG ワクチンが新型コロナ発症を92%も予防する！>

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

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

<sup>137</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

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

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

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

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

そのようなわけで私はBCGの新型コロナ予防効果についてずっと注目してきた。

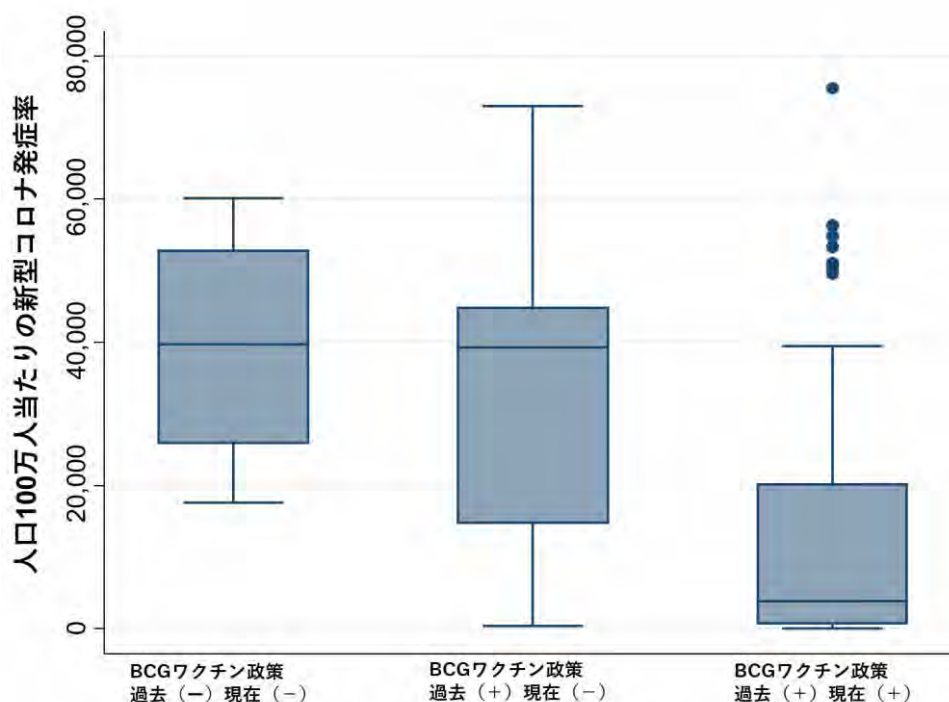


図1. 国のBCG予防接種の方針と新型コロナ発症率との関係

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

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

<sup>139</sup> 浦島充佳著「新型コロナ データで迫るその姿」化学同人

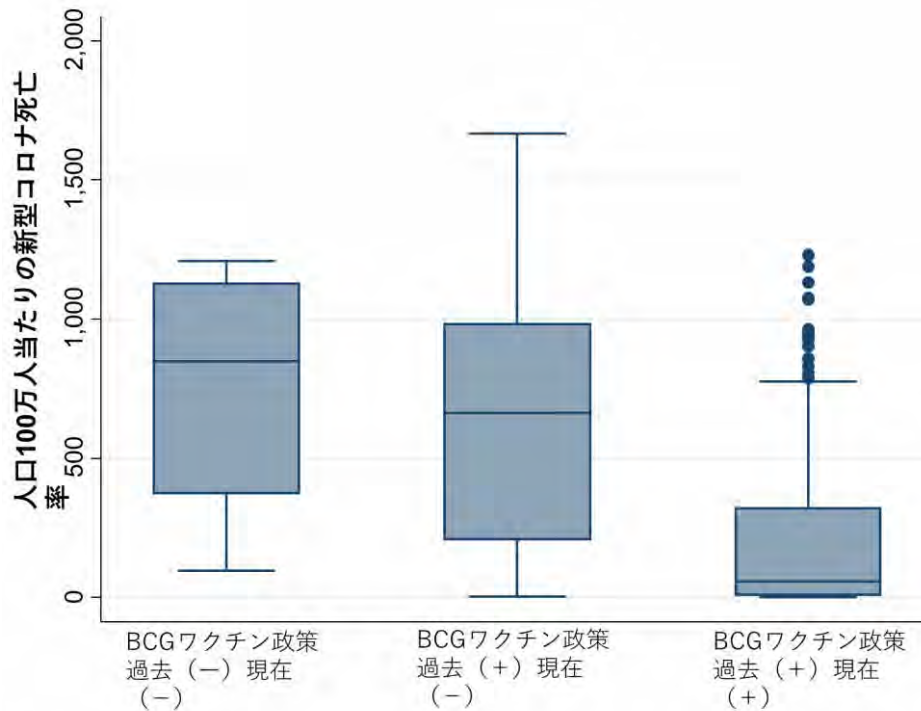


図 2. 国の BCG 予防接種の方針と新型コロナ死亡率との関係

<BCG ワクチンは自然免疫を強化する>

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

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

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

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

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

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

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



率を3分の1に抑えることができた。

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

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

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

<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>147</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出した(Hazard ratio, 2.57; 95%CI, 1.12 to 6.17; P=0.03)。ツベルクリン反応陽性者は陰性者に比べCD4陽性細胞数が多かった。

上記研究結果を受け研究チームは小規模ながらランダム化臨床試験を実施した。日本の長期療養型高齢者施設において脳卒中の既往があり寝たきりの状態の患者164名中ツベルクリン反応が陰性であった88名(53.6%)をランダムにBCGワクチン接種群(44例)と非接種群(44例)に振り分け、割り付け群を知らない医師が評価した肺炎発生を主要評価項目として2年間経過観察をした<sup>148</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)。

<ハーバード研究チームがこの千載一遇の好機を逃すわけもない>

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

---

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

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

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

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

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

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

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

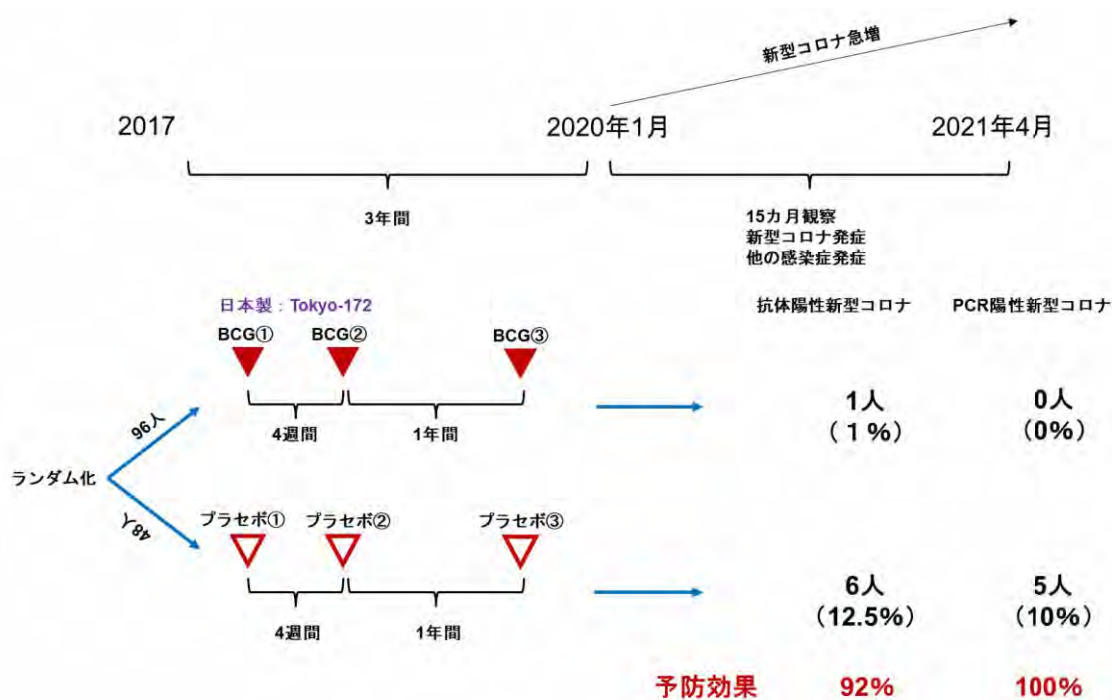
防効果が示唆されている。I型糖尿病患者は感染症に罹り易いことは以前より知られていた。そこで研究チームは新型コロナの流行が始まる3年前よりI型糖尿病患者の感染リスクをBCG接種により下げられないか試みる臨床試験を開始していたのだ。

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

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

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

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



<オールマイティのパンデミックワクチンとして使えるか？>

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

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

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

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

### 3. 臨床試験プロトコル案

Project BCG : BCG: Buster COVID-19 in Geriatrics

<研究課題名>

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

<背景>

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

<仮説>

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

よる死亡リスクを低減する効果がある。

<目的>

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

<方法>

デザイン：多施設共同大規模二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

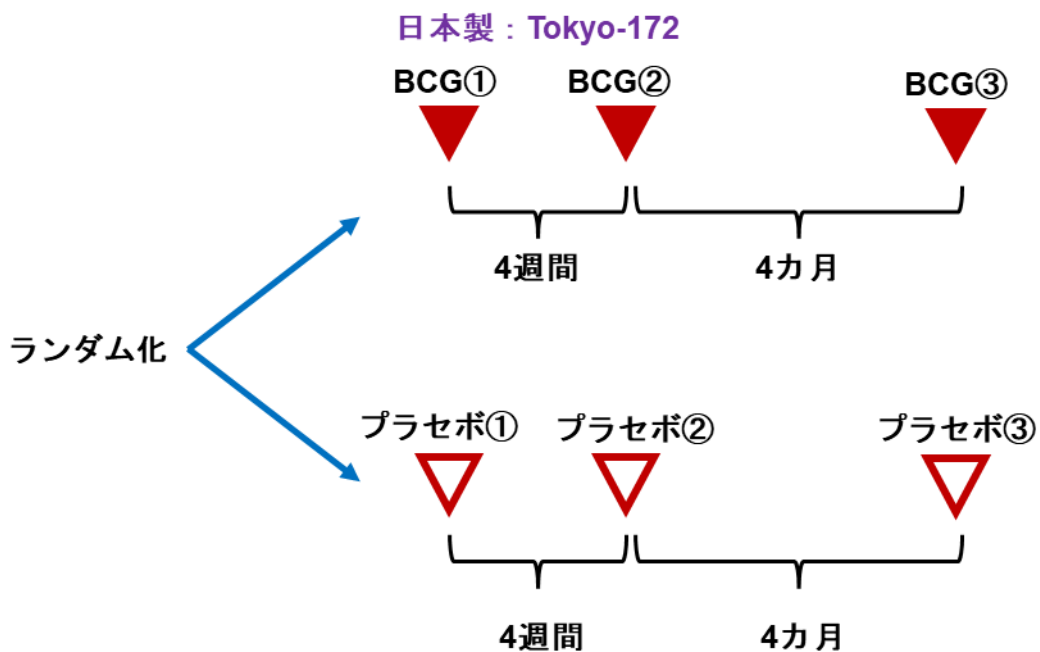
適格基準：

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

除外基準：

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

<介入>



主要評価項目：感染症による死亡

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

目標対象人数：3千人

試験期間：8年（登録期間5年、フォローアップ期間3年以上）

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

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

## 第6節 天然痘経口治療薬などバイオテロ医薬品

### 1. 現状と提言

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

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

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

---

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

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

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

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

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

---

<sup>150</sup> 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.

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

<sup>152</sup> 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.

<sup>153</sup> 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.

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

トプラクティスになる。

## 2. 米国のバイオディフェンス - きっかけは炭疽菌郵便テロだった

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

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

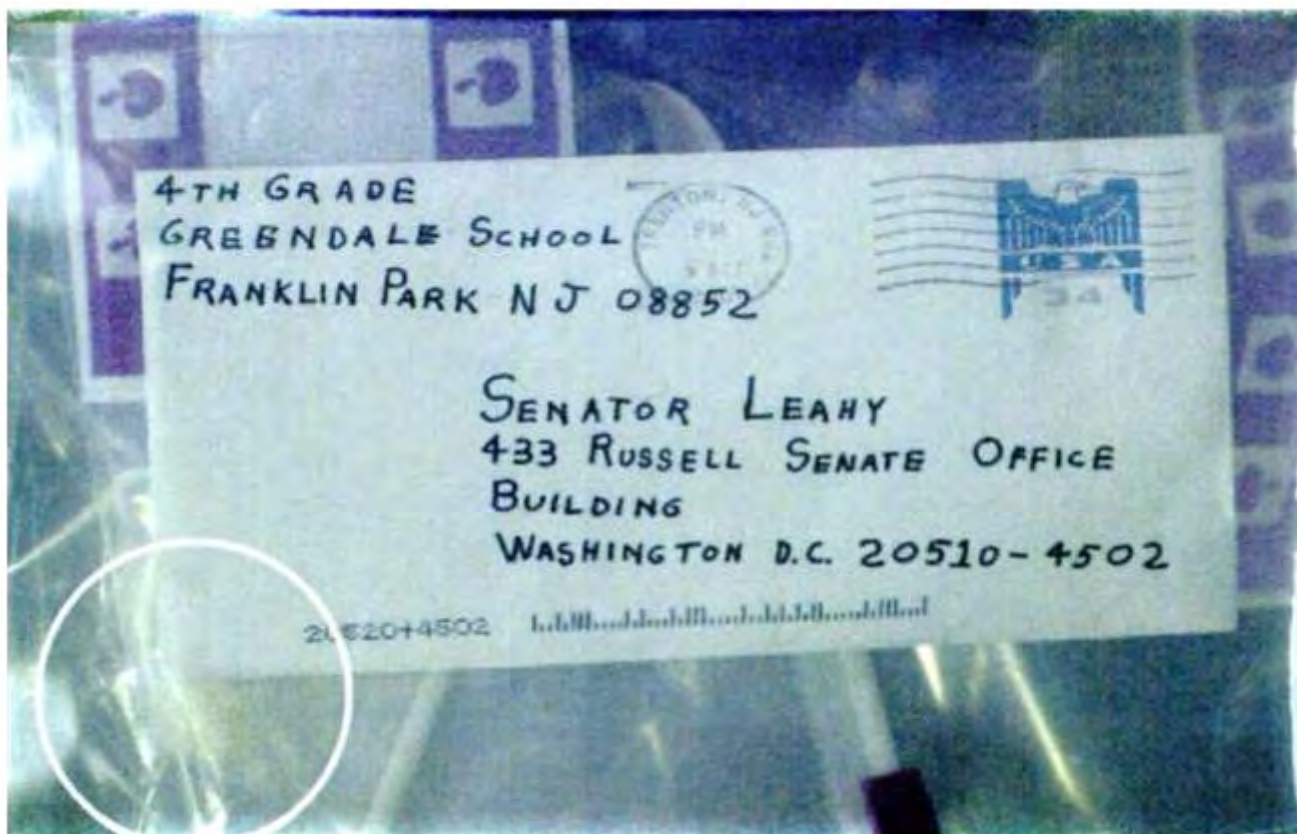


図1. 炭疽菌を含む郵便

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

#### 4. 2018年米国バイオディフェンス戦略

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

#### <生物学的脅威は続いている>

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

#### <生物学的脅威は複数の原因から発生する>

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

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

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

---

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

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

## 5. 米国の不安：天然痘ワクチンを国民全員に接種すべきか？

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

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



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

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