

#	Country/territory	Count	Share
1	China	22604	18538.51
2	United States of America (USA)	24610	17219.84
3	Germany	8326	4207.79
4	United Kingdom (UK)	7147	3207.97
5	Japan	4479	2703.92
6	France	4407	1920.58
7	South Korea	2399	1487.83
8	Canada	3046	1355.41
9	Switzerland	3024	1279.52
10	India	1878	1242.41

ライフサイエンスに限定すると、アメリカと中国の順位が逆転し、イギリスとドイツが逆転するが、日本は全体と同じく 5 位を堅持していた。

#	Country/territory	Count	Share
1	United States of America (USA)	10843	8044.71
2	China	3266	2249.07
3	United Kingdom (UK)	3030	1375.89
4	Germany	2779	1293.56
5	Japan	1187	669.19
6	France	1487	656.36
7	Canada	1304	544.95
8	Switzerland	1107	468.59
9	Australia	978	377.49
10	Netherlands	911	300.36

日本の中でも旧 7 帝大ならびに理化学研究所、東工大、物質・材料研究機構がベスト 10 である。

Top 10 institutions from Japan by Share

Institution	Count	Share
1. The University of Tokyo (UTokyo)	1063	369.42
2. Kyoto University	612	233.61
3. Osaka University	459	160.75
4. Tohoku University	421	136.02
5. RIKEN	528	122.63
6. Hokkaido University	251	104.36
7. Nagoya University	330	102.49
8. Tokyo Institute of Technology (Tokyo Tech)	309	96.89
9. National Institute for Materials Science (NIMS)	365	84.48
10. Kyushu University	270	83.16

一方、アメリカでは、ハーバード大学やスタンフォード大学など私立大学が中心である。ボストンにあるハーバード大学とマサチューセッツ工科大学を合わせると日本全体と同等となる。

Top 10 institutions from United States of America (USA) by Share

Institution	Count	Share
1. Harvard University	2321	772.56
2. Stanford University	1472	533.77
3. Massachusetts Institute of Technology (MIT)	1741	474.83
4. University of California, Berkeley (UC Berkeley)	1123	331.03
5. Yale University	897	309.60
6. Columbia University in the City of New York (CU)	963	305.40
7. National Institutes of Health (NIH)	811	304.12
8. University of California, San Diego (UC San Diego)	877	299.18
9. Cornell University	872	279.35
10. University of Pennsylvania (Penn)	781	278.54

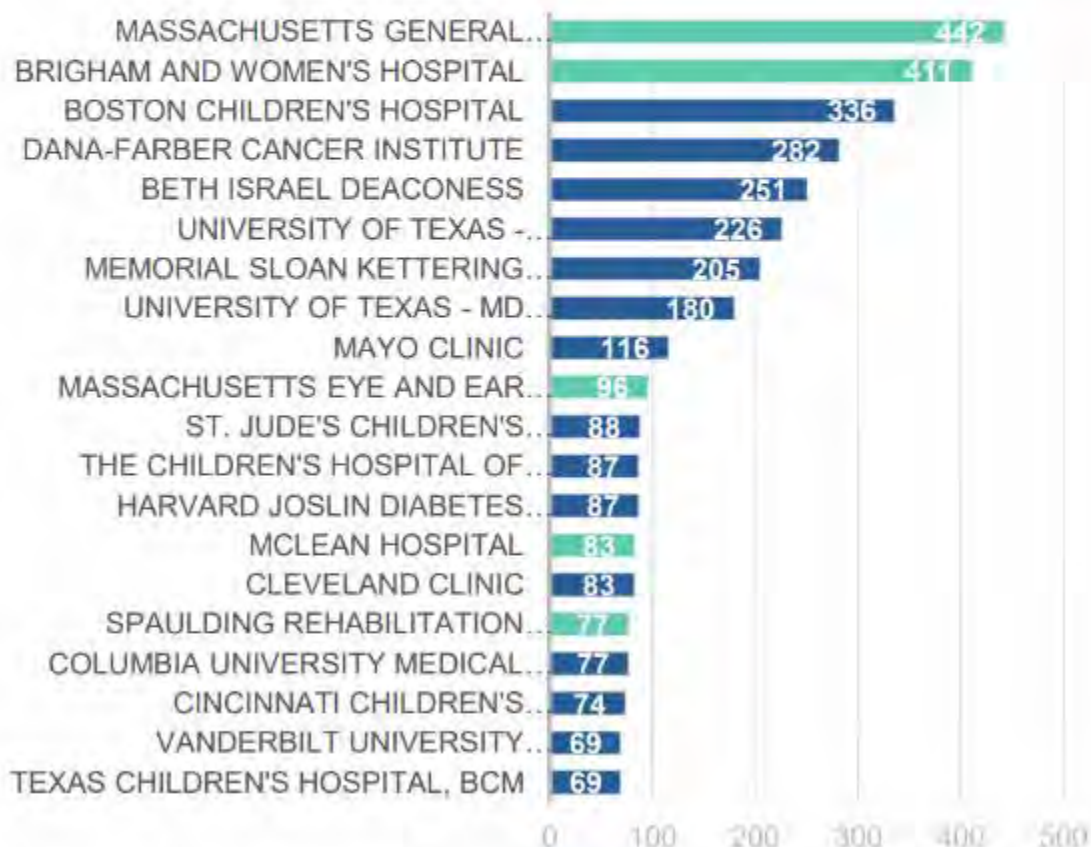
ハーバード大学関連施設でみても、トップ 5 (マサチューセッツ総合病院、ブリガムウイ

メン病院、ボストン小児病院、ダナ・ファーバー癌研究所、ベスイスラエル病院) すべては Harvard Medical School の関連病院であり、これらの病院は臨床研究だけではなく、基礎研究も世界のトップクラスであることが理解できる。

nature
INDEX

- Mass General tops the list for research impact
- Mass General Brigham holds 5 of the top 20 spots

Top 20 Healthcare Organizations for Research Impact



* The Nature Index tracks the number of articles published in high-impact research journals.

2. 企業体としての大学病院：マスジェネラル・ブリガム

日本の私立医科大学病院の収入は主に診療報酬である。一方、ボストンの HMS の関連病院は 2020 年ベンチャーキャピタルから \$16.7 Billion の投資を受けており、NIH からのグラントも

5,654件、合計\$3.3 Billion にのぼる。さらにバイオテック・カンパニーの新規上場（IPO）件数、特許件数も全米1位である。

HMS 関連病院である例えば MGH-BWH では年間\$2.3 Billion の研究費が投じられ、Cleveland clinic の7倍にあたる。研究者が何か新しいシーズを発見し、そのライセンス収入が大学に入る。マスジェネラル・ブリガム病院の2017年から2021年のライセンス収入は165 million USDで、ハーバード大学の70 million USD、マサチューセッツ工科大学の54 million USD、ポストン小児病院の53 million USDを大きく上回っていた。また2,700の臨床試験が今同時に走っており、製薬会社からの治験収入も大きい。

NIHの研究費も大きな収入源である。特に最も一般的なR01 Grant（一般個人研究向け研究費）では3~5年間の期間で、年間\$400,000 ~\$600,000程度が支給される。NIH Grantはここから人件費や間接経費（ハーバードの場合7割近く）が払われる。研究室の主任研究者（PI=Principal Investigator）は自分の給料のみならず、ポスドクの給料、スタッフの給料を研究費から拠出するので、NIHのGrant1つでは厳しい。DODなど複数からGrantを獲得しなければポスドクを雇えない。

しかし、素晴らしいアイデアで研究をすれば若手でも自分の城をもつことができ、起業することも可能である。実際、多くの研究者が企業し、ベンチャーキャピタルの投資を受け上場したり、大手製薬会社に吸収合併される。一方、研究費がとれなければ大学に間接経費を払えず、また自分の給料も得られないため誰か別の主任研究者に就くか、他に転職することになる。

日本の場合、大学で職を得ると大学から給料が払われるため、研究費を取得できなくとも、論文をだせなくとも大学に残ることはできる。しかし、大学の給与は高くなく、研究費に研究者の人件費が含まれない。そのため、特に医学部では臨床医としてアルバイトにでることが多くなり、その結果、研究する時間が減ってしまう。このような環境ではなかなか世界のトップクラスの研究を出し続けることは難しいであろう。

3. 誰が研究の目利きをするのか？

いくら潤沢な研究費があっても、これが将来大きく科学を進歩させるような研究に投資されなければ水を砂漠に撒いているようなものである。新型コロナのパンデミックに対して国産ワクチンの開発・生産のため、国内企業5社に1300億円ほど支援してきているが、1社は開発を中止し、4社も開発には至っていない²⁹²。

mRNA ワクチンによる医薬品のリープフロッグを信じ、モデルナに10年間の研究開発資金を拠出してきたのはVC（ベンチャーキャピタル）だった。このような目利きは誰がするのか？モデルナを信じたFlagship PioneeringのCEOで創業者のNoubar Afeyan氏はMITで生化学の博士号を

²⁹² 令和4年11月7日開催、財政制度等審議会 財政制度分科会「社会保障」資料
https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/material/zaisei20221107.html

取得し、その後も多くの科学論文を書き、100 を超える特許をもつ発明家でもある。その後 MIT の Sloan とハーバードビジネススクールで教鞭もとる。

NIH の審査はどのように成されるのか？²⁹³

研究者は研究計画、詳しい実験方法、予想される結果、予想される結果がでなかった場合の対処方法に加え、ある程度のプレリミナリーデータ（予備実験の結果）が必要とされる。夢物語を書いたのでは通ることは難しく、現実可能な研究であることを論理的に説明しなければならない。ページ数は 100 ページを超す場合もある。

提出された申請書は、スタディセクションと呼ばれる第 1 線の研究者（PhD）からなる審査委員会で公平かつ慎重に審議される。申請書は研究の内容に応じて、NIH 内の 20 ある研究所またはセンター（たとえば、ガン研究なら NCI、腎臓の研究なら NIDDK といった具合）に割り当てられ、さらに、適切な審査委員会（スタディセクション）に割り当てられる。

スタディセクションとは 300 を超える specialism に分かれた審査員からなるグループで委任された一般研究者によって構成される集団で、通常ひとつのスタディセクションは 16-20 名のメンバー（そのほとんどは博士号をもつ研究者と思われる）で構成される。

NIH のスタッフである Scientific Review Administrator（SRA）とプログラムディレクター（Program Director）によっての作成から審査の過程において非常に重要な役割を果たす。各スタディセクションには SRA 1 名がはりつき、スタディセクションの運営をおこなう。SRA の多くは博士号をもち、生命医学研究者あがり、研究についてもよくわかっている。プログラムディレクター（Program Director）2 名は各研究所に所属し、SRA と同じように、博士号をもった生命医学研究者上がりの役人で、常に最新の研究の動向を知っていて、広い視野で、どのような研究が必要かということを考えている。この 3 名が申請書の内容を説明しさらに評価を述べる。これに対して参加した審査委員 20 名の（おそらく）博士たちの間で討論した上で再度 3 人が内容をまとめるが、議論を経て最初の評価と変わることもある。そして各審査員が最終的な点数（priority score：1～5 点）をつける。

このスタディセクションはホテルの一室で 3 日間ほど缶詰になっておこなわれる。そのため、1 つの申請書はかなり時間をかけて読み込まれ大勢の科学者の意見が反映される。一方、日本の科学研究費では 4 人から 8 人の審査委員による書面審査で決まる（A など一部合議審査）。忙しい審査委員であれば時間をかけて読んでももらえない、あるいは自分の専門分野と隔たりがあれば研究の意義を正しく評価されない可能性がある。過去の論文業績に基づいて評価されることが多く、まだ研究業績はないものの斬新なアイデアに基づく研究には研究費が配布されない傾向があると金木博士は指摘する。

²⁹³ 以下は NIH 審査委員を長年経験した HMS 麻酔科 准教授 金木正夫先生のインタビューとホームページ「NIH グラントのしくみ」から構成した。<http://www.kenkyuu.net/gui de-6-06.html>

第6章 新型コロナからの教訓

第1節 新型コロナのパンデミック概要

2019年12月に中国は武漢で発生した新型コロナウイルス感染症(以下「新型コロナ」と略す)のアウトブレイクは世界各国に感染拡大しパンデミックとなった。1月30日、WHOは国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(Public Health Emergency of International Concern [PHEIC])を宣言した。これに対して英国を中心に1アーム数千人規模の複数の治療法を並行して検証するランダム化臨床試験が実施され、中でも「人工呼吸器を必要とする重症コロナ患者を低用量ステロイド治療で35%も救命率をあげる」ことが2020年6月という早い段階で示されたことは注目に値する。ステロイドは世界の多くの国で日常診療に古くから使われる安価な薬剤であり、この発見により何百万人もの命が救われたと推定される。さらに同年12月には94-95%も発症を予防できるファイザー・ビオンテックとモデルナ社はmRNAワクチンが開発され緊急使用許可がでた。英国のアストラゼネカもアデノウイルスベクターを使ったワクチンを開発するなど、複数の有効で副作用の比較的少ないワクチンが開発された。新しい治療法やワクチンを開発するのに通常であれば数年から10年以上かかり、あるいは開発に失敗することすらあり得る。今回、半年以内で治療法が開発され、1年以内に極めて効果的な、しかも核酸ワクチンという新しいモダリティが開発されたことは画期的であり、人類にとって喜ばしいことであった。

2020年末からところが2020年末から春にかけてアルファ株、南アフリカなど一部の国でベータ株、2021年春から夏にデルタ株、同年末よりオミクロン株と変異株が次々と現れ世界を席卷した。その結果、スパイク蛋白の抗原性が変化してワクチン接種の効果が薄らいだ。さらに、ワクチンの効果も接種後数か月で減衰したことも追い打ちをかけた。その結果、世界人口の半数がフル²⁹⁴でワクチン接種を受けたにも関わらず、オミクロン株の出現で感染が再拡大した。そのため、2020年、WHOがPHEICを宣言してからほぼ2年が経過し、診断法、ワクチン、治療薬が開発されたにも関わらず、2020年と2021年の2年間で1,500万人の超過死亡をだした²⁹⁵。

オミクロン株に罹患しても軽症が多く、瞬く間に世界中の多くが感染すれば、天然のワクチンを猛スピードで実施したのと同様であり、これで新型コロナのパンデミックも収束するのではないかという楽観論もある²⁹⁶。一方で新型コロナは今後、季節性インフルエンザのように毎年一定程度流行するエンデミックになるかもしれない。しかし、次の変異株が今のオミクロン株と同等

²⁹⁴ Johnson & Johnson のワクチンは1回接種でフルだが、他のワクチンは3週から4週空けて2回接種でフル接種とする。ブースター接種は3回目を指す。

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

²⁹⁶ Will Omicron end the pandemic?

<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/Nature+briefing+why+omicron/FMfcgzGmthmbDvCdXdvgMQxXRtJNGkDQ>

の感染力を保ちつつ、SARS や MERS と同様に 10%以上など高い致死率を持つ SARS-CoV-3 となって現れパンデミックとなったら、さらに SARS-CoV-2 に有効なワクチンと治療薬が無効であったらどうだろう。また、SARS やインフルエンザ以外の過去にパンデミックを起こしたことの無いウイルスがパンデミックを引き起こしたらどうなるのであろうか？

新型コロナの原因ウイルスである SARS-CoV-2 の遺伝子配列は 2003 年にパンデミックに至った SARS-CoV-1 とおよそ 8 割が同じである。しかし、感染力と致死率で大きな違いを示した。前者は潜伏期間中から感染力を有するが、後者は発症後数日してから感染力を有する。また、後者では致死率がおよそ 10%だったが、前者ではそれよりはるかに低かったのである。よって感染力と致死率の相違は残り 2 割に起因することが想定された。SARS ウイルスの研究者らはこの 2 割の違いの中でも特にスパイク蛋白の 2 つのサブユニットを連結する部分に注目していた。SARS-CoV-2 の連結部分は SARS-CoV-1 のそれに対して 4 つのアミノ酸(RRAR)が加わっており²⁹⁷、このことが SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 の違いを作り出していると考えたのである。実際、スパイク蛋白に 30 か所以上変異をもって出現したオミクロン株では、その感染力はデルタ株以上に強いが重症化率は低い。オミクロン株は蛋白分解酵素による影響を受けにくく、そのことがデルタ株を含む従来株との違いを作り出していると考えられた²⁹⁸。

以上を考慮するとパンデミックに至る前、地域アウトブレイクの段階で封じ込めることができれば上策である。封じ込めが失敗したとしても新型インフルエンザでも新型コロナでもウイルス種を限定しない、あるいは同じコロナであれば、SARS にも MESE、SARS-CoV-2、そして新たに出現した SARS-CoV-3 に対してでも有効なユニバーサルワクチンや重症化予防薬があれば、研究開発に要する時間を節約できるためパンデミックによる人的、経済的被害を最小化できる。ここで食い止められなかったとしても平時にプロトタイプを作っておけば、100日以内にパンデミックウイルス特異的なワクチンと治療薬を開発できるかもしれない。

この 2 年間余りで、2022 年 3 月 4 日現在で、累積 4 億 4 千万人が感染、およそ 600 万人が死亡した。また、社会経済の損失も測定出来ない程極めて甚大であった。しかし、新型コロナのパンデミックから教訓を得て、将来発生し得るパンデミックに戦略的に準備することが極めて重要である。

第 2 節 ムーンショット：世界の研究者に開かれた薬物開発秘話

アフリカでは国民の 99% が新型コロナに対するワクチンを一度も接種できていない低所得国も多い。しかもこのような国々では一旦重症化すると救命率が低い²⁹⁹。さらに、2021 年はアル

²⁹⁷ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar; 19(3): 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

²⁹⁸ Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity. *Nature*. 2022 Feb 1. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x.

²⁹⁹ African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet* 2021 May

ファ株、ベータ株、デルタ株、オミクロン株と数か月毎に変異株が出現し、感染力の強いものと置き換わる現象が世界でみられてきた。そして、その都度ワクチンの有効性は下がる傾向にある。このように考えると、重篤な副作用がほとんどなく、変異株に対しても薬効は変わらず、容易に大量生産でき、医療資源の乏しい国々でも安価に購入でき、点滴などの医療行為が不要な経口薬の開発が切望される。

パンデミック初期、低分子薬のリパーパシグと新規モノクローナル抗体の開発に研究と投資が集中した。逆に多くの製薬企業は始める前から新規の薬物開発、いわゆるデノボを諦めてしまっていた。新薬開発には少なくとも10年かかることを考えれば当然の結果かもしれない。10年後にはいくら何でもパンデミックは落ち着いているだろう。しかし、デノボ薬はそのウイルスにぴったりマッチするいわゆるテイラーメイドでドラッグデザインされるため、その薬効はリパーパシグを上回るはずだ。

2020年3月、ロックダウンを実施した国々の研究者や学生で自発的にはじまったTwitterがあった³⁰⁰。COVID Moonshot^{301 302}である。この世界の研究者にオープンで誰がリーダーかよく解らない非営利コンソーシアムは、アカデミア、バイオテクノロジー、薬物開発のコンサルタント企業、製薬会社など薬剤開発に欠かせない150人以上の専門家や組織³⁰³を巻き込んでいった。皆がプロボノ、慈善活動、手弁当で参加したため人件費はかからない。しかし、実験研究に必要なコストはかかる。COVID-19 Therapeutics Accelerator³⁰⁴としてウエルカムから800万ユーロの支援を受けようになった³⁰⁵。しかし、知的財産は主張しないルールにしたことで、投資家に従来の投資収益率を提供することはできない。しかし、全てのデータと薬物の構造を公開することによって³⁰⁶、どこの工場でも簡単に抗ウイルス薬の製造を開始できる。COVID Moonshotの目的は明白だった。新型コロナウイルスのMain Protease (Mpro)を阻害する経口薬を開発し、そのデータを無償で公開することだ。そのことで、世界中の工場ですぐに大量生産でき、低所得国の人々であっても薬を手ごろな値段で手にすることができるだろう。COVID Moonshotの背景には利潤追求ではなく公共善の精神があった。

薬物開発は疾病発生に重要な役割を演ずる蛋白など薬が作用するターゲットを見つけるところからはじまる。良い薬物は蛋白の活性化部位に結合してその機能を阻害するが、正常組織には

22; 397(10288): 1885-1894. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00441-4.

³⁰⁰ COVID Moonshot. https://twitter.com/covid_moonshot

³⁰¹ ムーンショットとは、非常に困難で独創的だが、実現すれば大きなインパクトをもたらすイノベーション（新機軸や革新）を生む、壮大な計画や挑戦、目標のこと。研究分野や、地球規模もしくは国規模の課題解決、またスタートアップ企業や大手先進企業でも用いられることがある。

³⁰² COVID Moonshot. https://en.wikipedia.org/wiki/COVID_Moonshot

³⁰³ the Weizmann Institute of Science (Israel); the Nuffield Department of Medicine at the University of Oxford (UK); PostEra (US/UK); the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US); various drug discovery consultants including MedChemica Ltd (UK), Thames Pharma Partners (US), and Compass Business Partners (UK); and the Drugs for Neglected Diseases initiative (Switzerland)

³⁰⁴ Chodera J. Lee AA, London N, von Delft F. Crowdsourcing drug discovery for pandemics.

<https://www.therapeuticsaccelerator.org/>

³⁰⁵ <https://dndi.org/press-releases/2021/covid-moonshot-funded-by-welcome-to-rapidly-develop-safe-global-accessible-affordable-antiviral-pill/>

³⁰⁶ <https://www.nature.com/articles/s41557-020-0496-2>

作用しない。英国はオックスフォード大学傍にあるダイヤモンド (Diamond Light Source) のシンクロトロンを使って蛋白の立体構造を決定した。そこで”fragment”と呼ばれる薬物ターゲットに結合する非常に小さなコンパウンドをスクリーニングする技術(fragment hit)を用いた。このスクリーニング手法は個々のフラグメントがどのようにターゲットに結合するかを正確に評価できるため、その後そのフラグメントをどのように大きくするかを検討するのに役に立つ³⁰⁷。2020年1月11日に中国の研究チームが SARS-CoV-2 の main protease (Mpro) に作用する 3D 結晶構造の解析結果を公表した³⁰⁸。その情報を基に Diamond の研究グループは 2 月までにより精度の高い結晶を作り出した³⁰⁹。グループは Mpro 蛋白をイスラエルの Weizmann Institute of Science にも送った。彼らはマスクペクトロメトリを使って蛋白と不可逆的に共有結合するフラグメントを発見することに努めた。これは現代 X 線結晶学を使う蛋白立体構造解析とは別の技術である。結晶構造解析とマスクペクトロメトリによるスクリーニングを経て 71 の蛋白-リガンド構造を発見した³¹⁰。

3月7日に解析結果³¹¹をダイヤモンドのホームページに挙げたところ、1週間で1,000を超える tweet が集まった³¹²。米英のテクノロジー会社である PostEra は「私たちの機械学習技術は、フラグメントヒットに触発された新しい分子を作るための合成ルートを提案することができます。その前に薬物のひな型はありますか?」といったオファーを出してきた。そこでウェブページを作って、AI が読み込めるような薬物のひな型を投稿できるようにした。せいぜい数百の投稿がある程度だろうと思ったが、4,500もの投稿が2週間で集まった。機械学習や他のコンピュータ手法を用いることで、この4,500の薬物候補から500に絞り込み、順次合成されアッセイで検査され、その情報が公開されている³¹³。

3月から5月にかけてほぼ連日で zoom 会議が行われた。ウクライナの会社エナミンが手弁当で合成を買って出てきた。その650人の化学者は注文に応じて分子を作った。会社はビルディングブロックの有名なコレクションを持っていたため、迅速に合成することができた。5月初旬ま

³⁰⁷ Von Delft F, Calmiano M, Chodera J, et al. A white-knuckle ride of open COVID drug discovery. https://www.nature.com/articles/d41586-021-01571-1?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=1b7ea2be98-briefing-dy-20211230&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-1b7ea2be98-46883274

³⁰⁸ On January 3, 2020, Chinese virologist Yong-Zhen Zhang of Fudan University and the Shanghai Public Health Clinical Center received a test sample from Wuhan, China, where patients had a pneumonia-like illness. By January 5, Zhang and his team had sequenced a virus from the sample and deposited its genome on GenBank, an international research database maintained by the United States National Center for Biotechnology Information. By January 11, 2020, Edward C. Holmes of the University of Sydney had Zhang's permission to publicly release the genome.

³⁰⁹ Kantsadi AL, Cattermole E, Matsoukas MT, Spyroulias GA, Vakonaki I. A COVID moonshot: assessment of ligand binding to the SARS-CoV-2 main protease by saturation transfer difference NMR spectroscopy. *J Biomol NMR*. 2021 May; 75(4-5):167-178. doi: 10.1007/s10858-021-00365-x.

³¹⁰ Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *bioRxiv*. 2020. May 27. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.118117v1>

³¹¹ Douangamath A, Fearon D, Gehrtz P, et al. Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nat Commun*. 2020 Oct 7; 11(1):5047. doi: 10.1038/s41467-020-18709-w.

³¹² <https://twitter.com/MartinWalshDLS/status/1236355083585179648>

³¹³ PostEra MPRO ACTIVITY DATA. https://covid.postera.ai/covid/activity_data

で、新しい化合物がエナミンから4か国の組織に毎週出荷され、その作業は継続されている。またインドと中国企業も手を貸してくれている。

オックスフォード大学とイスラエルの Weizmann 研究所ではこの分子が生化学的アッセイで Mpro の酵素活性をどの程度抑制するかが調べられた。2つの研究所で同じ結果ができれば間違いはない。さらに、業界ベースの医薬品化学者のボランティア部隊が毎週会議を開催し、提出物の精査、結果のレビュー、戦略の議論、分子の設計、エナミンの合成化学者との調整を行った。

化学者は、独自のネットワークを介して独自のチームを編成し、毎週会合を開いて、提出物をランク付けするためのアルゴリズムを考案したウイルスタンパク質のモデルを生成するためにすでに使用されていた、世界最大のクラウドソーシングスーパーコンピューターである Folding @home を使用する新しい方法を開発した。「自由エネルギー」の計算をして、1週間に最大1,0000の化合物のスクリーニングを行った。

製薬会社は、化合物とそれに関連するデータを追跡、保存、分析するための精巧な情報システムを開発している。私たちのグローバルな取り組みもこれを緊急に必要としていました。インフォマティクス Web プラットフォーム CDDVault は、電話の数時間後にインフラストラクチャのクラウドスペースを寄付し、トレーニングとサポートも手配しました。他の多くのベンダーが無料でライセンスを提供し、3D データを共有するための XChem のプラットフォームである Fragalysis クラウドがリリースされたばかりでした。M.R. は、すべてのデータを GitHub でライブ送信するバックエンドシステムを構築しました。これは、プログラミングコードのリポジトリとしてより頻繁に使用されます。製薬会社は、化合物とそれに関連するデータを追跡、保存、分析するための精巧な情報システムを開発している多くのベンダーが無料でライセンスを提供してくれた。

2020年6月までに、Zoom 会議を重ね、Mpro を明らかに阻害する薬物候補が特定された。次のステップは、生きた細胞を使って抗ウイルス活性をテストすることだった。これらは複雑な実験であり、BSL 3 1 実験室が必要だった。ウイルス学グループは、COVID Moonshot のツイートに助けを求めて応答し、さまざまなアッセイを提供した。化合物が出荷され、初期の結果が少しずつ入り、一部の化合物はウイルスを明確に失速させた。これらの最初の成功は、科学的にも士気にとっても重要だった。

9月までに、COVID Moonshot は遂にある化学物質が低用量で Mpro 酵素活性を阻害し、ウイルス増殖もブロックすることを発見した。それ以来、過去9か月間、プロジェクトは医薬品化学でおなじみの領域に入った。化合物の設計を微調整してテストし、初期のリード分子を最適化して、薬物のように振る舞うようにしたのである。つまり、血液に入り、毒性を持たずにそこにとどまる。Mpro 酵素に対する効力は、抗ウイルス活性と同様に100倍向上していた³¹⁴。

第3相臨床試験の結果がでるまでは、このチャレンジが成功であったか否かの判断はできない。

³¹⁴ The COVID Moonshot Consortium. Open Science Discovery of Oral Non-Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitor Therapeutics. Posted October 18, 2021.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.339317v2>

しかし、手弁当で集まった科学者の英知を結集すればわずか1年半でリードの発見に至り得ることが示されたのは大きい。その背景には「世界中の人々に安価な新型コロナに対する飲み薬を届ける」という公共善の目標があったからこそ成し得たプロジェクトであった。2020年の3月から特許を取得せず誰でも製造できるという当初の目標が達成されれば、グーグルが情報検索を世界に無料で提供したように、創薬の領域に大きなインパクトをもたらすであろう。

百億個の薬物の候補となり得る化合物があったとしても、薬として世の中にできるものは僅かではない。これらを1施設でスクリーニングするには3000年かかる³¹⁵。そこでV-SYNTHES (virtual synthon hierarchical enumeration screening)が開発された。コンピュータによるバーチャルシステムを使って化合物とターゲット部分の立体構造から両者の接着度を解析して110億個の化合物から100個以内の候補に絞り込み、次のステップに移行することができた³¹⁶。

第3節 オペレーション・ワープ・スピード（米国）

1. ラジーブ・ヴェンカヤ先生³¹⁷のインタビューより（2021年1月14日）

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

2. 米国のパンデミック準備計画のきっかけ

<マイケル・ルイス著「最悪の予感」第3章 パンデミックを憂う人>

じつは、米国にはパンデミック対策の計画が存在していた。最初の草稿は2005年10月、ラジーブ・ヴェンカヤという人物が書き上げた。…大統領が待っているのだ。

米国がパンデミック対策に初めて乗り出したといえるこの経緯のきっかけは、同年の夏、ジョ

³¹⁵ Deane C, Mokaya M. A virtual drug-screening approach to conquer huge chemical libraries. *Nature*. 2021 Dec 15. doi: 10.1038/d41586-021-03682-1.

³¹⁶ Sadybekov AA, Sadybekov AV, Liu Y, et al. Synthon-based ligand discovery in virtual libraries of over 11 billion compounds. *Nature*. 2021 Dec 15. doi: 10.1038/s41586-021-04220-9.

³¹⁷ https://en.everybodywiki.com/Raj_eev_Venkayya

ージ・W・ブッシュ大統領が一冊の本を読んだことにある。…

ジョン・バリー著「グレート・インフルエンザ」。世界では、異常なほど恐ろしい出来事が起こる可能性があり、実際に起こる。そういう現実を最も頻繁に人々に思い知らせたのが、現代の大統領の中では JW ブッシュだろう。在任中、米国本土への史上最悪の攻撃と、国内では過去 100 年のうち最悪の自然災害が発生した。ブッシュは、2005 年のハリケーン・カトリーナの災害対策に頭を悩ませながら、日々の執務をこなしているころ、1918 年に流行したスペイン風邪について書かれた前述の本を手にした。1 年半のあいだに世界各国で 4000 万人から 6000 万人の死者がでたパンデミックだが著者のバリーは、米国国内で 2005 年に発生すれば 150 万人が死ぬ計算になる。この本に描かれているような事態がふたたび起こったら、米国人の生活はきわめて異様なかたちに歪められ、永遠に変化してしまうであろう。

保健福祉省の長官に就任したばかりのマイク・レビットの側近、スチュアート・サイモンソンが、レビットに「グレート・インフルエンザ」を手渡してこう言っただけ。「もしパンデミックが起きたら 9・11 並みの一大事になって、報告書ではあなたが悪者として指名されると思います。これを読んだ方がいいですよ」。レビットは読了後、追加で 50 冊取り寄せて、重要な箇所にしるしを付け、うち 1 冊をブッシュ大統領に渡した。

「あれはターニングポイント」とサイモンは指摘する。「あの時点まで、こういった問題の対策費はゼロでした。みんな『なあと、ただのインフルエンザだろ』と軽く受け流していたのです。

夏休みを終えてホワイトハウスに戻ったブッシュは、わが国のパンデミック対策の戦略はどうなっているのか？と疑問を呈した。2005 年 10 月 14 日、ホワイトハウスで行われた会議に招かれたひとりが、ラジーブ・ヴェンカヤだった。… 「最初の 1 週間は徒労に終わりました。頭の切れる人たちが、意見を統一しようとしていたからです。戦略というのは、共同作業では書けません。」… ラジーブが 1 人で書き上げた草稿が Bio Sens, Bio Watch, Bio Shield だった。

11 日後、ブッシュ大統領は 3 項目のパンデミック戦略に使う予算として 71 億ドルを計上し、議会の承認を得た。下院歳出委員会のメンバーの間では「グレート・インフルエンザ」は 70 億ドルの本と呼ばれた。

<3 つのプロジェクト : Bio Sens, Bio Watch, Bio Shield>

米国は炭疽菌郵便テロ (2001 年) を受け 3 つの戦略、すなわち Project Bioshield (生物剤を用いた攻撃に対する防衛のための医学的対抗措置の開発を加速するための HHS が中心となった取り組みで、具体的にはワクチン製造や治療法の新規開発を指す)、Project BioWatch (空気回収・フィルタリング装置を全米特定箇所において、空気中の炭疽菌などのテロ関連微生物を 24 時間 365 日監視する DHS の取り組みで、具体的には空中散布されたバイオテロエージェントの検出など)、Project BioSense (通常の疾病監視よりも早期かつ自動的にアウトブレイクを検知する能力を高める CDC が中心となった取り組みで、救急患者の情報から公衆衛生上の緊急事態 [public health emergency] を早期に把握する) を 2005 年より始動させた。この原案を考えたのが Dr. ラ

ジーブ・ヴェンカヤ³¹⁸であった。

しかし、新型コロナのパンデミックにおいて最も有効に機能したのは Project Bioshield である。立ち上げ当初は、バイオテロ攻撃に対する防衛のための薬剤やワクチンの開発を加速するための国家的取り組みであった。翌年の 2006 年、生物医学先端研究開発局 (BARDA) の設置につながった。さらに 2009 年の新型インフルエンザ、2012 年 MERS、2013 年から 2016 年にかけてのエボラ出血熱、2015 年のジカ熱などのパンデミックが次々と発生した。この間 BARDA は製薬企業と Public-private partnership を熟成させていった。最初はバイオテロを念頭に発案されたバイオシールドであったが、自然の感染症パンデミックが頻発したことから、こちらにも大きく軸足をシフトする形となり、2018 年の米国生物兵器防衛戦略策定につながった。そして、生物医学先端研究開発局 (BARDA) が核となり保健社会福祉省 (HHS) と国防総省 (DOD) が協力して Operation Warp Speed (OWS) として花開いた。米国同時多発テロを教訓として 20 年かけて進化させ続けてきた Project Bioshield という戦略があったからこそ、1 年という光のような速さで新型コロナに対するワクチンを社会実装し得た。決して一朝一夕にできたわけではない。

3. Project Bioshield (保険福祉省 : HHS)³¹⁹

バイオテロに対する防衛のための医学的対抗措置、具体的にはワクチン製造や治療薬の新規開発を加速するための国家的取り組みとしてはじまった。

2013 年から 2016 年まで西アフリカにおいて過去最大規模のエボラ出血熱エピソードが発生した。このような公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency: PHE) が米国内あるいは世界で発生すれば、何千もの米国民の命が失われるかもしれず、また人々の不安をひきおこし、渡航や貿易が制限される。米国内に感染が拡大せずとも世界はつながっていることを考えれば決して対岸の火事ではない。米国トランプ大統領は 9 月 18 日、政府による生物兵器防衛を強化するために、連邦 15 省庁と諜報機関 16 機関との調整を改善する戦略を、大統領覚書と報告書「2018 年米国生物兵器防衛戦略 (National Biodefense Strategy 2018)」を通して発表した³²⁰。

「対岸の火事」に学んだ米国は、Bioshield の適応範囲をバイオテロだけではなく、毒性の強い病原体のリーク、自然発生の新興再興感染症にまで拡大したのである。「感染症有事」のシステムがあったからこそ、2018 年コンゴ民主共和国におけるエボラ出血熱エピソード、および新型コロナパンデミックが発生しても躊躇なく初動をきれた。前者においては、700 人のエボラ患者を対象とした本格的ランダム化臨床試験を実施し、新規に開発された抗体薬が死亡率を下げることを証明した³²¹。また、後者においては 2020 年の 1 月という武漢のアウトブレイクがパンデミ

³¹⁸ 現在武田薬品のグローバル・ワクチン・ビジネス・ユニットのプレジデントをしており過去、デング熱、ジカ熱、ノロウイルスのワクチン開発に関わった。

³¹⁹ https://en.wikipedia.org/wiki/Project_Bioshield_Act

³²⁰ Cohen J. Trump's biodefense plan aims to improve coordination across agencies. Science <https://www.sciencemag.org/news/2018/09/trump-s-biodefense-plan-aims-improve-coordination-across-agencies>

³²¹ Sabue Mulangu S, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N

ックとなり米国内に飛び火するか否かが不透明な時期から Operation Warp Speed (OWS)を開始し、通常ワクチンを開発し世の中に出すのに 10 年かかると言われているところを 1 年以内に複数のワクチン新規開発に成功したのである。

アフリカにおける 2 回のエボラ・エンデミックは米国に飛び火はしていない（米国内でヒトからヒトに感染拡大していない）。OWS を発動した 2020 年 1 月、武漢に滞在歴のある中華系 35 歳男性が新型コロナ米国初発例として報告された段階で³²²、誰も米国内でその後 2 年で 80 万人の新型コロナによる死亡例がでるとは想像さえしていなかったはずだ。つまり米国は「対岸の火事」であっても国際保健上の緊急事態（global health emergency）が想定されれば BioShield を発動させたのである。「利他」とは通常個人に対して使われる。しかし、世界の利益を優先するという点で米国は正に利他的な国といえるかもしれない。

とは言っても、米国は今まで順風満帆にきたわけではない。ワクチンを全国民に接種するプログラムを立ち上げ失敗に終わった苦い経験が 2 つあった。

1 つは 1976 年、新型インフルエンザに対するワクチンを国民全員に接種しようとして結局このプロジェクトは中止となった（補足 2 「新型インフルエンザパンデミックを予感したとき」を参照）。その年のシーズンが終わるまでに、104 人がワクチンの副作用として訴訟を起こし、その費用として 11 億円がかかったといわれている。しかし、誰も新型の豚インフルエンザで死亡しなかった。

もう 1 つは天然痘ワクチン騒動である。炭疽菌郵便テロがあったのだから、天然痘が、例えば本人が自ら罹患して感染を広げるといったバイオテロがあり得るのではないかという懸念から天然痘ワクチンを国民全員に実施するという試みが開始された。しかし、兵士を対象に天然痘ワクチン接種を実施したところ副作用の発生は想定範囲内であったが、医療従事者を中心とした一般 38,885 人を対象に実施したところ、特に皮膚疾患や免疫不全があると重篤な副反応を来しやすく、3 人が死亡した。ここで頓挫して立ち切れとなったまま、中止となった。

ところが、米国はそこで天然痘対策を断念したわけではなかった。1970 年代より通常の天然痘ワクチン（ACAM2000）の前に Modified Vaccinia Ankara (MVA) が使われていた。このウイルスはヒトの体内では増殖しない。副作用も少ないことが期待された。そこで韓国駐留の米国兵士 440 人を対象に、MVA を 2 回接種した後 ACAM2000 を 1 回接種する群と ACAM200 を 1 回接種する群にランダムに振り分ける非盲検の第Ⅲ相臨床試験が実施された³²³。前者の方が後者に比べ倍近い中和抗体の上昇をみた。しかしながら、注射部の発赤は前者で一切見られなかったが、後者では平均 76mm 発赤していた。このことは、天然痘ワクチン接種前に MVA ワクチンを 2 回接種しておけば、副作用のリスクをかなり少なく抑えられる可能性を示唆している。よって、万が一天然痘が世界のどこかで発生したとしても、米国は国民を守ることができるであろう。「転んでもただでは起き

Engl J Med 2019 Dec 12; 381(24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.

³²² Holshue ML, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020 Mar 5; 382(10): 929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.

³²³ Phillip R Pittman PR, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. N Engl J Med 2019 Nov 14; 381(20): 1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1817307.

ぬ」不屈の精神を米国は持っている。

日本においては、日本製の天然痘ワクチン（LC16m8）を自衛隊 1692 人に接種し、2 人に皮膚炎を認めたがいずれも軽症で自然軽快した³²⁴。しかし、米国の天然痘騒動を鑑みれば、日本でも自衛隊ではなく一般人に接種した場合、予想以上の副反応がでて、死亡例がでることも容易に想定される。

米国は 2019 年になっても尚天然痘対策を継続しているが、日本の天然痘対策は 2009 年で停止しているように見える。

2006 年より BARDA³²⁵ は米国保健福祉省（Department of Health and Human Services [HHS]）の一部局として発足した。米国国内に公衆衛生上の緊急事態（PHE）が生じることが予見される際に、必要なワクチン、医薬品、治療法などの開発、購入するための支援を行う機関である。米国国内外の研究機関、医薬品会社などへの資金提供、複数の研究機関の橋渡し役などを担う。

2015 年、A National Blueprint for Biodefense 委員会は「米国は自然に発生するもの、事故で発生する、故意に引き起こされる大規模な感染症エピソードに備えられていない」ことを指摘。33 の対応と 80 を超えるアクションを提案した。

4. 西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピソードが転換点だった

エボラ出血熱が初めて見つかったのは 1976 年のことで、8 割に達する高い致死率は世界を驚愕させた。エボラは飛沫ではなく接触で感染するため、患者のケアにあたった家族や医療スタッフなど濃厚接触者の間で広がった。

2013 年 12 月ギニアから始まったアウトブレイクは隣国のシエラレオネやリベリアに拡大、さらにはマリやナイジェリアにも発生し、セネガルにも孤発例をみた。およそ 29,000 人の感染者と 11,000 人の死亡者をだした。アフリカの都市部を襲ったことが大きなアウトブレイクにつながったと考えられた。2016 年にいったんは収束。

米国国立アレルギー感染症研究所(NIAID)は Mapp Biopharma の開発した 3 種のモノクローナル抗体が混ざったエボラ出血熱に対する治療薬(ZMapp)のランダム化臨床試験を 2015 年 3 月より開始した。ZMapp+標準治療に振り分けられた 36 人中 8 人が死亡（22%）したのに対して、標準治療しか実施しなかった 35 人では 13 人が死亡（37%）した。死亡率を 40%も抑えていたが、試験参加人数が少なく統計学的有意差を検知できなかった。研究計画段階ではそれぞれの群で 100 人、合計 200 人を試験に組み込む予定であったが、エピソードが収束に向かったため、十分な患者数を集めることができなかったと excuse している。

2013 年から 2016 年にかけて西アフリカで発生したエボラ出血熱のエピソードにおいて、ZMapp 試験を含む多くの小さな研究や試験が実施された。しかし、そのほとんどで結論を得ることはで

³²⁴ Saito T, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA 2009 Mar 11; 301(10):1025-33. doi: 10.1001/jama.2009.289.

³²⁵ 米国生物医学先端研究開発局 Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)

きなかったのである。そこで米国科学アカデミーは「(十分な人数を対象とした) ランダム化臨床試験こそが試験薬の効果と副作用について明らかにするためには最も信頼できる方法である」と結論した。

これは平時には当たり前なのであるが、有事の際にも変わらないということだ。この声明が医学会に広く受け入れられ、2018年から2020年にコンゴ民主共和国で発生したエボラ出血熱アウトブレイクの際には、673人を対象にしたランダム化臨床試験が実施され抗体薬が有効であることが報告された³²⁶。

5. 2018年米国生物兵器防衛戦略³²⁷

トランプ大統領は9月18日、米国政府による生物兵器防衛を強化するために、連邦15省庁と諜報機関16機関との調整を改善する戦略を、大統領覚書と報告書「2018年米国生物兵器防衛戦略(National Biodefense Strategy 2018)」を通して発表した。これによると、国家安全保障会議(National Security Council)が生物兵器防衛政策を監督し、厚生省(Department of Health and Human Services: HHS)が実行を主導する。また、厚生長官が閣僚級運営委員会を監督し、毎年、同戦略の見直しを行うことになる。運営委員会は、生物兵器防衛に関連する全省庁にアンケート調査を行い、早ければ2020年度から予算要求を行う予定。今回の新型コロナにちょうど間に合った形だ。

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

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

目的：この国家生物防衛戦略は、新興再興感染症の脅威から米国人を守るため、はじめて政府全体を通して実行される。国家安全保障大統領覚書(NSPM)-14で、新興再興感染症脅威に対して、

³²⁶ PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med* 2016 Oct 13; 375(15):1448-1456. doi: 10.1056/NEJMoa1604330. 2018年、コンゴ民主共和国ではじまったアウトブレイクも非常に大きなものへと発展した。ZMappのランダム化臨床試験では十分な患者数を集めることができずに結論を導き出すことができなかった。そこで、今度は約10倍の725人を対象とすることにした。しかし中間解析の結果、673人で登録終了となった。4つのグループにランダムに振り分けられたが、ZMapp群では169人中84人(49.7%)が死亡、レムデシビル群では175人中93人(53.1%)が死亡、エボラ回復患者から樹立アウトブレイク発生中であってもランダム化臨床試験を実施し得ることが証明されたのだ。したモノクローナル抗体(Mab114)群では174人中61人(35.1%)が死亡、3種のモノクローナル抗体カクテル(REGN-EB3)群では155人中52人(33.5%)が死亡した。Mab114およびREGN-EB3はZMapp群に比べて明らかに死亡率抑制効果があることが示された。

³²⁷ file:///C:/Users/Mitsuyoshi%20Urashima/Downloads/815921.pdf

国際パートナー、産業界、アカデミア、非政府組織（NGO）、民間企業とともに生物防御の面で協調し、より効果的に評価、予防、検知、準備、対応、回復する活動を管理する。

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

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

故意および偶発的な生物学的脅威：生物兵器またはその使用、国家または非国家によるその拡散は、複数の国々は秘密裡に生物兵器を開発し、テロリストグループは、多くの生物兵器の取得を目指してきた。世界の国々において、病原体はバイオセキュリティ対策が適切ではない研究所に保管されており、テロを起こしたい輩によって奪取される可能性がある場所にある。同様に、いくつかの研究所は実験室で研究者への感染や病原体が誤って環境中に放出された場合に、適切な封じ込め対策またはバイオセーフティ計画を持っていない。感染微生物はどこにでも存在し、自己増殖することができる。病原体は世界中で発見されている-環境、動物、貯水池、人間、および実験室。自然に発生するアウトブレイクは、公衆衛生上の危機を招くだけでなく、感染流行中に保管される何千もの臨床サンプルも危険である。何故なら、適切に安全管理が行われなければ、生物兵器として使われ得るからである。

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

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

生物学的脅威は続いている。歴史を通して病原体は新たに出現し拡大してきた。都市化が進み、旅行者が増え、住環境が変化することで、新しい感染症が発生するリスクが増大している。これとは別に、一部の国やテロリストグループは生物兵器を追い求める。ライフサイエンスの進歩

は、そのような兵器への技術的ハードルを減らし、バイオテロを実行し得るスキルを持つ人の数を増やす。

生物学的脅威は複数の原因から発生する。米国のバイオフィェンスはバイオテロに対抗するだけでなく、新興再興感染症、研究室などの事故により漏れてしまうも範疇とする。

6. そしてオペレーション・ワープ・スピード (OWS)

日本で Operation Warp Speed (OWS)を実施し得るか？もしもできないとしたらそれは何故なのか？そこに日本の課題がみえてくるはずだ。

<概要>

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

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

掛け声だけではない。以下の表に示したように、武漢に感染症が留まっている2020年1月の段階から、ワクチンや治療薬を開発できそうな製薬大手に十分な開発費用を注ぎ込んだ。ファイザーは世界一の製薬企業であり、開発費用は自前で投資している。また米国内だけではなく、アストラゼネカやグラクソスミスクラインという英国の優良製薬企業にまでも開発投資を行っている。自国で開発できないリスクもあるとも考えたであろうし、国際保健上の緊急事態であれば自国と他国を区別している余裕はないはずである。そして、開発費だけではなく、大量生産するための製造費、運搬費、針やピストンなどのワクチン接種に必要な備品に至るまで予算が分配された。その費用は日本がAMEDで支援しているレベルと桁が違う(表1)。

表1. ワクチン、薬物開発、製造、流通、付属機器類の財政支援 (OWS)

対象企業	対象	金額	時期
Johnson & Johnson (Janssen) (米)	Vaccine開発 Vaccine製造・流通	\$456 million \$1 billion	March 30, 2020 August 5, 2020
Moderna (米)	Vaccine開発 Vaccine製造・流通	\$483 million \$472 million (追加) \$1.5 billion ⇒\$3.2 billion (増額)	April 16, 2020 July 26, 2020 August 11, 2020 December 11, 2020
AstraZeneca (英)	Vaccine開発 (購入含む)	\$1.2 billion	May 21, 2020
Regeneron (米)	治療薬製造・流通	\$450 million	July 7, 2020
Novavax (米)	Vaccine製造・流通	\$1.6 billion	July 7, 2020
Pfizer (米)	Vaccine製造・流通	\$1.95 billion	July 22, 2020
GlaxoSmithKline (英)	Vaccine開発	\$2 billion	July 31, 2020
AstraZeneca (英)	治療薬製造・流通	N.A. (政府が無償で供給する旨のみの言及。企業に対する金銭的サポートの記載なし)	October 9, 2020
Eli Lilly and Company (米)	治療薬購入	\$375 million	, 2020

Vaccine、治療薬の製造所による製造・供給へのFunding (製薬企業との上記契約にも製造・供給へのFundingは含まれているので、それ以外)

対象企業	対象	金額	時期
Emergent BioSolutions (米)	Vaccine・治療薬製造	\$628 million	June 1, 2020
Texas A&M University (米) and FUJIFILM (日)	Vaccine製造	\$265 million	July 27, 2020
Grand River Aseptic Manufacturing Inc. (米)	Vaccine・治療薬製造 (無菌製剤)	\$160 million	August 4, 2020
Cytiva (米)	Vaccine製造に必須の製品の製造	\$31 million	October 13, 2020

Vaccine、治療薬の供給

対象企業	対象	金額	時期
ApiJect (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$138 million	May 12, 2020
Corning (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$204 million	June 11, 2020
SiO2 Materials Science (米)	接種・治療に必要な機器の製造・流通	\$143 million	June 11, 2020

総額\$18 Billion (約 2 兆円) を費やしたが、有言実行で最初のワクチンが12月11日に FDA の承認を受けた³²⁸。8 カ月というまさにワープスピードで成し遂げたのである。しかも発症予防効果は 95% と非常に高く、新型コロナに罹患した場合の合併症リスクと比較すればワクチン副作用リスクよりベネフィットが上回る。承認前から大量生産体制に入り、12月より米英で接種開始。やがて日本も含め世界中に配布された。

2019 年 12 月 31 日：武漢から WHO にアウトブレイク発生の報告

2020 年 1 月 7 日：中国の研究チームは新形コロナのゲノム解析に成功

2020 年 2 月 4 日：公衆衛生上の緊急事態宣言

2020 年 3 月 24 日：緊急使用許可 (EUA)

2020 年 1 月 XX 日：オペレーション・ワープ・スピードを計画

2020 年 4 月 20 日：上記を公表

2020 年 5 月 15 日：上記実施開始

2020 年 12 月 11 日：Pfizer-BioNTech-EUA

2020 年 12 月 18 日：Moderna-EUA

2021 年 2 月 27 日：Janssen-EUA

<Mission Impossible：実行不可能なことを可能にする>

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

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

³²⁸ Dec 11, 2020: Pfizer-BioNTech, Dec 18, 2020: Moderna, Feb 27, 2021: Janssen

1930年代、ドイツの核兵器開発という危機感から1939年に「世界で最初に核爆弾を開発する」という目標を掲げマンハッタン計画は始動した。そして1945年、広島と長崎に原爆が投下された。1939～1945年、多くの科学者を含む13万人が関与し\$23 Billion（インフレ調整済）を費やして成し遂げた。日本は被爆国となって大勢の犠牲者をだしたわけだが、米国側からすると戦争を終結させるのに役立ったと語られている。

このように何千何万という人々を共通の困難に立ち向かわせるためには実行不可能：Mission Impossibleと思われる、しかしそれを達成した暁には大きな国益や世界の利益につながり、そのプロジェクトには誇りをもって参加できる、誰にでも理解しやすい数値目標もタイトル盛り込んだ明白な目標を立てることが重要である。実際G7は「100 days mission」と銘打って、パンデミックが発生してもそのインパクトを減ずることができるように100日以内に診断、治療、ワクチンを開発することを目標に掲げた。

<Accountability：説明責任>

ResponsibilityもAccountabilityも日本では「責任」と訳される。しかし、2つの単語には大きな違いがある。前者はこれから起こる出来事に対する責任であり、後者は既に起こったことに対する責任である。Responsibilityは複数や組織でシェアできるが、Accountabilityはシェアできず1人が負う責任である。さらにAccountabilityには、「とった行動について説明することができること」という意味も負荷される。

日本のやり方は、「責任」を決して個人に落とし込まず、「部門、部署、チーム」といった人格を持たず「責任所在が曖昧な組織」に紐付けることが多いためResponsibility型という³²⁹。ただし、目標を達成できなかったとき、日本のやり方では、「なぜ、こういうことが起きたのか？これに対して誰が責任を取るのか？」という「accountability」が不明となる。経緯を誰も説明できなければ、原因究明もできないし教訓を得ることもできない。そして、同様の失敗を繰り返す。

OWSの要はBARDAであった。政府と製薬企業の橋渡しをしていたからである。OWSが公開された2日後の4月22日、BARDA長官のRick Bright氏は他部署に左遷された。彼はトランプ大統領がマラリアの治療薬であるクロロキンを予防内服しているのに対して「政治的根回しで候補に挙がった危険な薬剤に投資する気はない」と批判したためであろう。ブライト氏の後は30年グラクソスミスクライン株式会社に身を置き5つのワクチン開発を手掛けた経験があるMoncef Slaoui氏が引き継いだ（指名当時モデルナ社は役員）。よってOWSはGSKに由来する。上記時系列とブライト氏の発言から考えると、BARDAの投資を根回しや資本規模によるのではなく、Core Competency（競合他社には真似できない中核的能力）に基づき採用が絞り込まれた。

Core Competencyには以下の具体的な選択基準が用いられた。

³²⁹ 日本語にはない「Responsibility」と「Accountability」の違いとは？

<https://hisami-ohshiba.medium.com/%E6%97%A5%E6%9C%AC%E8%AA%9E%E3%81%AB%E3%81%AF%E3%81%AA%E3%81%84-responsibility-%E3%81%A8-accountability-%E3%81%AE%E9%81%95%E3%81%84%E3%81%A8%E3%81%AF-281588844865>

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

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

<Portfolio: ワクチンモダリティの組合せ>

mRNAやアデノウイルスベクター、組み換え蛋白を用いたワクチンは大量生産しやすいメリットはあるものの歴史が浅く、開発に失敗する可能性がある。そのため古典的な弱毒化生ワクチンも候補に挙がっていた。このように開発できないリスクを分散するため、4つのモダリティを挙げた点はポートフォリオ戦略ともとれる。逆に、1種類のワクチン開発にのみ期待を託して投資して失敗した場合、また1からやり直しとなってしまう。企業間の競争は新しい技術開発の大きなモチベーションになる。しかし、ことコロナのワクチン・治療薬開発に関しては強調の精神が生まれていた。これは不可能なものを可能にする

<Flexibility: 柔軟性>

2020年2月4日、米国は公衆衛生上緊急事態(Public Health Emergency [PHE])を宣言した。そのことにより、同年3月24日には緊急使用許可(Emergency Use Authorization [EUA])を宣言して、科学的エビデンスが示されればいつでも使用を許可できる体制をとった。使用許可であるので、あとで取り消すこともできる。一方、日本の場合、PHEを宣言することも無かった。また日本にはEUAの制度がなく、特例承認で対応したため、一度承認してしまうとなかなか承認を取り消すことができない。

ワクチンは健康な人に投与されるため、疾病をもつ人に使う治療薬とは異なり効果と安全性に

より注意が払われる。ワクチン開発の成功率は治療薬より低い。例えば1995年から2014年までの20年で第2相試験に進んだワクチン候補のうち承認を受けたものは僅か1つである。メルクの子宮頸がんワクチンは実験研究からFDAの承認を得るまで15年を要した。

治療薬と同様にワクチン開発も動物実験の前臨床、人に投与した場合の安全性をみる第1相臨床試験、用量を低、中、高用量などで比較し、効果、安全性から用量を決める第2相臨床試験、その感染症の発症や重症化を予防できるか否かを科学的に検証する第3相試験、被験者と効果判定をする医師がどちらの振り分け群かを判らないようにする二重盲検ランダム化プラセボ比較試験を実施して科学的エビデンスを得る。その結果をFDAやPMDAのような政府機関が承認するか否かを審査する。承認が得られてから大量生産をして市販することになる。このように平時にはシークエンシャルに1つ1つのプロセスをステップバイステップで進めるのが一般的である。もしも承認を得られないまま大量生産して、承認が得られなければ製薬企業の負担リスクとなる。そのため1つ1つのプロセスを完了してから次のプロセスに進むため、薬剤で数年から10年、ワクチンであれば10年以上の時間を要する。

そこで考えられる方策として、思い通りの結果がでずに途中で打ち切りとなった場合にもその費用を国が負担するde-riskの仕組みである。そのことでシークエンシャルに実施すべきプロセスをオーバーラップさせながらパラレルにこなすことで時間をかなり圧縮できる。まず第1相試験と第2相試験を同時に実施する、しかもその効果は中和抗体の上昇などで判定することができる。また、第3相試験の中間解析の結果で有意差がつけば申請して使用許可がでるようにすれば、そこから工場を建設し大量生産に入ることができる。実際、FDAはワクチンや薬物についてこのような形で使用の許可をだした。

どこの国でも公的資金を投入したプロジェクトや許認可制では硬直したシステムに従うため時間を要することが多い。以上のようなフレキシビリティを持たせるためにはまず平時ではなく公衆衛生上緊急事態にあることを宣言し、細かな予算の使い道を気にするのではなく、失敗を許容しながらも、複数の中から1つでも有効なワクチンや薬剤が開発されれば良しとする度量の広さが必要である。