

図1. 平時はシークエンシャルである開発過程を有事にはパラレルに変え時間を節約する。失敗のリスクは政府が負う。

しかし、科学的エビデンスがでた場合、特許収入をどう設定するのか、値段、特に発展途上国に配布する際、いくらにするのが適切かなどの点は事前につめておく必要がある。2020年中旬までに mRNA に関する特許の半分をモデルナ、BioNTech, CureVac, GSK が持っていた。そのような問題があるのでファイザー・BioNTech は研究開発費を受け取らなかった。Oxford 大学は AstraZeneca に public health emergency が発令している間はロイヤルティ無しでワクチン製造のライセンスを提供し、逆に CEPI, SII, GAVI などにワクチンを利益なしに提供した。

最初、米国やヨーロッパはワクチン技術の特許権を放棄することに反対していた。しかし、ライセンスを行使することで、発展途上国に工場を作ることができず、人々がワクチン接種を受ける機会を奪ってしまう。このことがパンデミックを長引かせ、変異株を生む土壌に繋がり、パンデミックが収束し難くなる。このような非難を受け、バイデン政権は彼らの主張を取り下げた。

第4節 臨床研究ネットワーク（英国）

1. 医師主導型の大規模非盲検ランダム化パラレル比較試験

NIHR 臨床研究ネットワークのメディカルディレクターであるニック・ルモワン：Nick Lemoine 教授から英国の臨床研究ネットワークについてインタビューを行った（6を参照）。

英国オックスフォード大学の研究チーム RECOVERY は大規模なランダム化臨床試験を複数並行して3月には開始し、5月には「人工呼吸器を使用する重症例の死亡率を低用量ステロイドが30%以上減らす」ことを発表した³³⁰。ステロイド剤はどこの国の病院の薬品棚にもある古典的で安価な薬剤であり、注射だけではなく、経口薬もある。この科学的エビデンスは世界中の大勢の命を救った。同じく英国、インペリアル・カレッジの研究チーム REMAP-CAP は「抗インターロイキン6受容体薬がICUに入院する重症患者の死亡率を軽減する」ことをランダム化比較試験で証明した³³¹。PEINCEPLE 試験では吸入ステロイドが症状改善までに必要な日数を短縮することを示した³³²。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。平時より全英国規模でランダム化臨床試験を実施し得る臨床試験ネットワークを構築していた。一方、アビガンの臨床試験を100人前後で実施したが、未だに有効性を証明できていない。

2. 医師主導型臨床試験の英米比較

英国の新型コロナによる死者数は2022年1月25日時点で15万人を超えている。人口比で見ると米国と同程度の死亡率である。しかし英国は新型コロナで医療現場は混乱する中、科学の王道あるランダム化臨床試験 (randomized clinical trial [RCT]) 1アーム数千人、全体で1万人を超える規模でやり切り、今も継続している。特にデキサメタゾンというどこの国、どこの病院にも置いてあるステロイド剤を低用量10日間使用することにより人工呼吸器を必要とする重症患者の死亡率を30%以上減らすことを証明した。英国では175の病院 (NHS) と、11,500人を超える患者がリカバリー試験に参加した (2021年2月時点で37,000人を超えた)。この人数は、この時期の英国における新型コロナ患者の15%に該当する。

これは米国も成し得なかったことである。決して米国医学界が努力を怠ったわけではない。多くの多施設共同研究がすぐさま研究計画書を作成し、研究費を獲得し、倫理委員会の承認を得て患者登録を開始した。研究費は Operation Warp Speed, NIH, Patient-Centered Outcomes Research Institute, BARDA だけではなく、多くの財団や製薬企業も独自の臨床試験や医師主導型の臨床試験を支援した。さらに FDA や施設審査委員会は審査時間を短縮するなど便宜をはかった。

ところが莫大な費用が投じられたにも拘らず成果を出すことはできなかった。研究費を獲得す

³³⁰ 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.

³³¹ 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.

³³² 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.

るためには市場経済と同様に競争原理が働く。研究者は研究費を獲得できるように自らのアイデア、名声や経験を研究費配分側に宣伝する。国全体の優先順位とは別にゼロサムゲームのように勝者と敗者ができてしまう。その結果、他の研究者が競争相手なので1つ1つの研究はこじんまりとしたものになってしまい、パワーに欠けるため力強い結論を導き出すことはできない。

一旦十分な研究費を獲得したとしても、主任研究者は研究協力者に1人でも多くの患者を登録してくれるように1人1人説得してまわらなくてはならない。さらに説得された研究協力者は医療現場で働く医師や看護師を説得してまわらなくてはならない。現場は患者をマネージするだけで精一杯なので、加えて業務が増えることにまず協力しないだろう。科学的エビデンス、この治療法が標準治療より優れているのかいないのか、さらに優れているとしたらどれくらいか？-これを明らかにすることに現場の医師も看護師も総論として賛同するであろう。しかし、いざ自分がエビデンスをだすために協力するかといえば別問題である。以上は米国を例に説明したが、日本でも大いにあてはまる現象だ。

この点唯一成功したのが英国だ。リカバリ試験の成果をみれば一目瞭然である。英国が成功した最も大きな要因は臨床研究を加速するシステムを既に持っていたことにある。10年以上前に国の臨床研究機関として National Institute for Health Research (NIHR)が2006年に創設されたことが大きい。NIHRは国の最大の臨床研究支援組織であり、研究プロジェクトに対して人材、施設、技術を提供することにより、研究が結果をだせるようにすることを使命とする。

英国では、合計100万人以上が180を超えるCOVID-19研究に参加した。これらのうち、100を超える研究がNIHRによって資金提供され、COVID-19研究に1億800万ポンド以上が使われた

333。

3. National Institute for Health Research (NIHR)

NIHRは、「National Health Service (NHS): 英国国民健康保健サービスは優れた世界クラスの施設で働き、患者と一般市民のニーズに焦点を当てた最先端の研究を実施する研究者個人をサポートし、健康研究システムを構築する」ために2006年に設立された。それ以来、NIHRはNHS内およびNHSの研究を変革し、健康と社会的ケアの研究環境をより広く形成するのに役立ってきた。NHS、大学、地方自治体、その他の研究資金提供者、患者、一般市民と協力して、人々の健康と福祉を改善し、経済成長を促進する世界をリードする健康と社会的ケアの研究に資金を提供し、社会実装し、人々に届けてきた。NIHRは英国保健省から資金提供を受けている。NIHRの仕事は、初期のトランスレーショナルリサーチ、臨床研究、および応用健康科学とソーシャルケアの研究に焦点を当てている。

NIHRはイングランドを中心としているが、スコットランド、ウェールズ、北アイルランドの権限委譲された政権とも緊密に協力している。また、低中所得国における応用健康科学研究の主要

³³³ UK COVID-19 research passes one million participants. <https://www.nihr.ac.uk/news/uk-covid-19-research-passes-one-million-participants/27215>

な資金提供者でもあり、主に英国政府からの英国の援助によって資金提供されている。

<管理システム>

NIHRの仕事は、①英国保健省（DHSC）の主任科学アドバイザーと、DHSCの科学・研究・エビデンス局のディレクターおよび上級管理チームによって監督されている。②DHSCは、6つの調整センターを配した多くのNHSトラスト、大学、ライフサイエンス組織と直接契約している。

- ✓ リーズ大学とセントトーマスのNHS財団トラストが主催するNIHR臨床研究ネットワーク調整センター。
- ✓ リーズ教育病院NHSトラストが主催するNIHRアカデミーエグゼクティブ。
- ✓ サウサンプトン大学が主催するNIHR評価、試験および研究調整センター。
- ✓ エンゲージメントと普及のためのNIHRセンター；NIHR中央試運転施設；そして、NIHRの臨床研究インフラストラクチャオフィス

②調整センターが責任をもって、NIHRの日常業務をこなしている。③センター長は、NIHRのセンターエグゼクティブボード（CEB）に所属する。このボードには、NIHRコミュニケーションディレクター、NIHR最高デジタル責任者、およびNIHRパブリックボイスディレクターも含まれる。CEBは、NIHR全体の特定のイニシアチブおよびプロジェクトの意思決定機関である。CEBのメンバーは、DHSCの科学・研究・エビデンス局のディレクターおよび上級管理チームと協力して全国レベルでNIHRを率いる「エグゼクティブチーム」の一部を成す。④DHSCは、NIHRアカデミーの学部長および研究プログラムディレクターとも直接契約している。これらの個人は、CEBのメンバーと同様に、すべてNIHR戦略委員会のメンバーである。したがって、DHSCとの関係は、契約上だけでなく助言にもなる。NIHR戦略委員会は、NIHRの管理とNIHRの計画の実施に関連する戦略的問題について助言する。

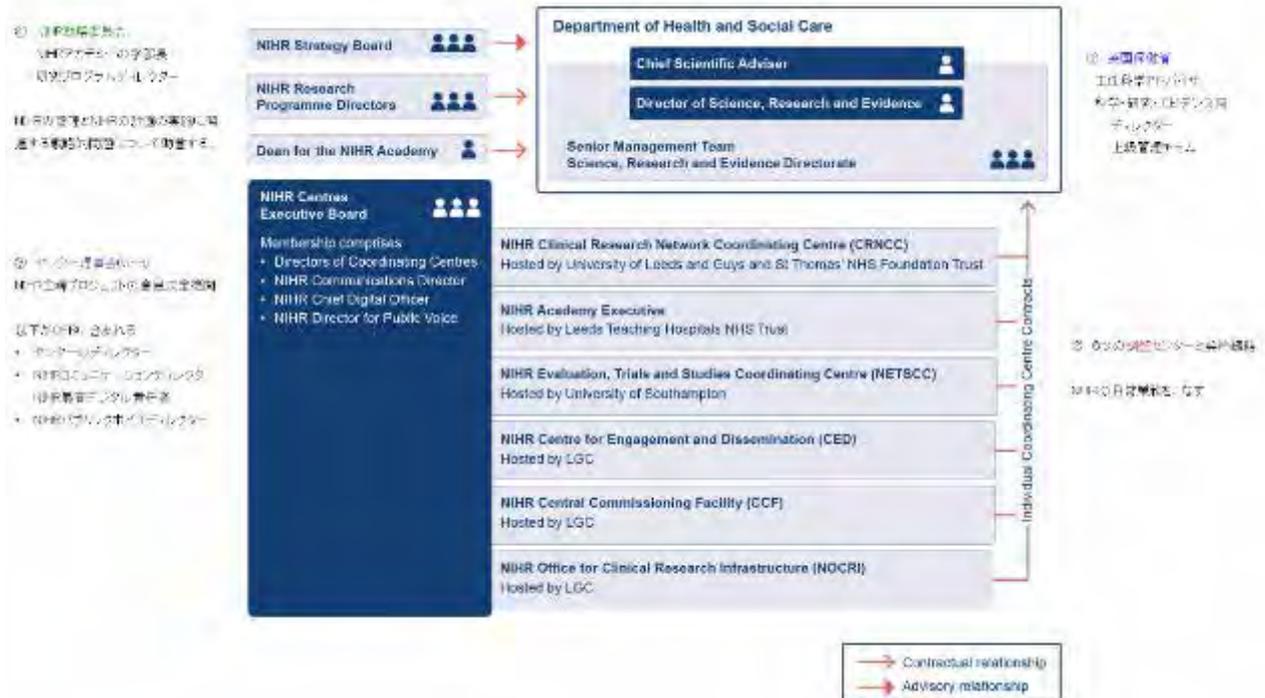


図 1. NIHR の組織図

<研究戦略>

NIHR は 2006 年に政府の健康研究戦略である Best Research for Best Health の下に設立されて以来、研究を通じて国民の健康と国の富を向上させることを使命としてきた。この使命は、6 つのコアワークストリームを通じて実現される。

NIHR は

- (1) 質の高い時を得た NHS、公衆衛生および社会的ケアに利益をもたらす研究を支援する。
NIHR は、患者と一般市民の転帰を改善し、健康と社会的ケアのシステムをより効率的、効果的、安全にする健康、公衆衛生、社会的ケアの研究に資金を提供することに取り組んでいる。NIHR は、システム全体の利害関係者と緊密に連携して、彼らが直面する課題に対処し、彼らの研究ニーズに対応できるようにする。
- (2) 世界レベルの専門家、施設、技術者に投資し、新たな発見を治療やサービスの改善につなげる。
NIHR の「インフラストラクチャ」は、NIHR が資金提供する研究をサポートし、他の人が資金提供する研究を支えている。NIHR の投資は、科学的発見を新しいまたは改善された治療やサービスに活かすことのできる医療システムに変えた。全国でこれらのイノベーションを取り入れることは、私たちのインフラストラクチャを通じて提供される応用研究によって可能になる。
- (3) 患者、NHS 利用者、介護者、そして地域と共に NIHR の研究のインパクト、質、関連性を改善する。

NIHRの研究は、患者、NHS利用者、介護者、地域社会と協力して形作られている。人々は研究経路のあらゆる段階で貢献し、また研究や試験への参加を志願することによって重要な役割を果たす。NIHRは、彼らの視点と経験に耳を傾け、それに基づいて行動し、彼らの貢献が評価され、認められることでその真価が決まる。

(4) 複雑な健康と社会的ケアの課題に取り組む最良の研究者を惹きつけ、訓練し、支援する。

NIHRは、英国最大の健康および社会福祉研究トレーニングの資金提供者である。NIHRは、臨床研究者と非臨床科学者にキャリアパスを提供し、看護師、助産師、および関連する医療専門家に研究と実臨床を統合する機会を提供する。また、健康と社会的ケアの課題に対応するために必要な能力と研究能力を構築する。

(5) 他の公的助成団体、チャリティー、企業と共同で世界的に競争力のある、しかもまとまりのある研究システムを形成する

NIHRは、公共部門全体のパートナー、および医学研究慈善団体やライフサイエンス業界と緊密に連携している。NIHRは共に、患者と一般の人々のニーズを満たし、英国を質の高い臨床研究の世界的に魅力的な目的地として位置付ける統合研究システムの構築を目指している。

(6) 低中所得国の最貧層のニーズを満たすためにグローバルヘルスの応用研究とトレーニングにも出処する。

NIHR基金は、世界の健康研究コミュニティと緊密に協力して、50を超える低中所得国の最貧層の人々の利益のために研究とトレーニングを適用した。学習と知識を共有することにより、英国と低中所得国の両方で研究開発能力と能力を構築することができる。

4. Clinical Research Network (CRN)

新型コロナのパンデミックと、100年間で最悪の公衆衛生上の緊急事態を背景に、2020/21年のNIHR臨床研究ネットワーク(NIHR CRN)の年次統計を確認することが重要である。それにもかかわらず、NIHR CRNは、その目的の大部分を達成するためにさらに上を行き続けてきました-病気に関する英国全体の臨床研究を調整することにより、COVID-19との戦いで世界をリードする役割を果たし、1年の間にワクチン効果を検証し、多くの命を救う治療をもたらした。

NIHR CRNは、2020/21年に英国でのポートフォリオ研究に1,390,483人の参加者が参加するのを支援した。これは、NIHR CRNがサポートする臨床研究に1年間で参加した史上最大の数である(2019/20年の732,176人から増加)。

NIHR臨床研究ネットワークの最高経営責任者であるWilliam van't Hoff博士は、次のように述べている。「私たちの実施した臨床研究の結果で診療が変わり、すでに世界中の何百万人もの命を救っています」。「私は、何らかの形で臨床研究に携わってきたすべての人に感謝したいと思います。国民の皆さん、健康とケアの専門家、サポートスタッフ、そして健康研究システムとライフサイエンス業界全体のパートナーです。昨年の研究の成功を振り返ることができ、私たちの生涯で最大の健康上の緊急事態に取り組むのに役立ったのはあなたのおかげです。」

NIHR の中に Clinical Research Network (CRN) があり、その特徴を下に列挙する。

- ✓ CRN は質の高い臨床研究に患者や医療機関が参加しやすいように支援する。
- ✓ CRN は 15 の地域臨床研究ネットワークと 30 の医学領域から構成される。
- ✓ CRN を通して国が指導し協力する。
- ✓ CRN は質の高い臨床研究を実施するにあたって、新たにスタッフを雇用する、施設や設備を必要とするといったコストを全て負担する。従って研究のための補助金は必要ではない。
- ✓ CRN は研究が活発になるように、あらゆる国や地域のリソースや活動のほとんどを使って医療機関とそこで働くスタッフ、患者を支援する。
- ✓ そこには専門職の訓練、研究を管理・報告するための情報システム、患者や国民が研究に参加促進、専門家とのコミュニケーションを促すことも含まれる。
- ✓ 意味のある結果ができるように十分な人数が計画された期間内に研究に参加できるようにすることは極めて重要である。
- ✓ 研究支援サービス (Study Support Service) は研究者や生命科学を生業とする企業に対して、立案、セットアップし、全英の国の医療機関 (National Health Service: NHS) やもっと広域の医療や社会施設を巻き込んで、質の高い臨床研究を支援する。
- ✓ 科学的方法により研究仮説に対して回答を得、その新しい知見は一般化でき応用可能なものであること。
- ✓ 医療の質の評価や、臨床データや検体のストックは含まない。
- ✓ 実行可能性や参加病院のセットアップ、参加者のモニタリングまで、生命科学の企業を柔軟かつ無料で計画からお膳立て、英国における臨床研究の実施まで提供する。
- ✓ 治療分野、研究規模、研究のタイプ、地域によらず、また製薬会社であろうが、バイオテクノロジー会社、診断、医療技術関係であろうが、全ての分野の生命科学分野を支援する。

英国では National Health Service (NHS) というシステムが存在し、医療機関は基本的に国立で、医療費は基本的に無料である。NHS には英国国家予算の 25.2% が投じられている。臨床研究に協力する NHS に対しては協力金（研究に必要な費用だけでなくインセンティブも支払われる）が直接支払われる。さらに国が「優先度が高い」と考える研究課題を優先するため、競争原理が働かない。研究への登録数に比例して協力金が支払われるため、新型コロナパンデミック禍にありながらも患者の 15% もが登録されたわけである。さらに臨床研究実施にあたって生じる手間を少しでも減らすためデジタル化や IT を駆使している。

さらに臨床研究者側も医療機関も全て国の機関であり、2020 年 4 月、スコットランド、北アイルランド、ウエールズ、イングランド、それぞれの首席医務官は一般外来、病院、ICU の 3 つのプラットフォームにて臨床研究を実施する必要があると書簡が送られ、同時に協力金の額が明示された。

5. リカバリー試験 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [RECOVERY])

2020年6月16日、オックスフォード大学の内科で新興感染症を担当しリカバリー試験を主導するホービ教授は語った：デキサメタゾンが新型コロナ患者の生存率を改善することが示された最初の薬である。酸素治療が必要な程度の患者さんで特にクリアな効果を得られており、今や新型コロナの患者さんに対する標準治療となった。デキサメタゾンは安く³³⁴、どこの病院の棚にもあり、世界中で患者の命を救うために直ちにでも使用可能だと。2,104人をデキサメタゾン群へ、4,321人を標準治療群へランダムに振り分け、28日以内の死亡率を比較した³³⁵。その結果、デキサメタゾンは全体でも17%、人工呼吸器を必要とする重症例に対して36%も死亡リスクを下げたことになる。

リカバリー試験とはオックスフォード大学が核となって実施された多施設共同プラットフォーム型³³⁶ランダム化標準治療比較試験で、上記デキサメタゾン剤だけではなく、コルヒチン³³⁷、アスピリン³³⁸、回復者血清³³⁹、トキシツマブ³⁴⁰、デキサメタゾン³⁴¹、アジスロマイシン³⁴²、ヒドロクロキシン³⁴³、カレトラ³⁴⁴などの治療群を同時に走らせ、標準治療群と比較した点、注目に値す

³³⁴ デカドロン注射 1日6mgを10日間投与する。薬価は6mgのバイアルで300円だ。ということは10日で3,000円である。とても安い。

³³⁵ RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

³³⁶ Woodcock J, et al. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377:62-70. doi: 10.1056/NEJMra1510062.

³³⁷ RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec; 9(12):1419-1426.

³³⁸ RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Nov 17; S0140-6736(21)01825-0.

³³⁹ RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29; 397(10289):2049-2059.

³⁴⁰ RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1; 397(10285):1637-1645.

³⁴¹ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384(8):693-704.

³⁴² RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Feb 13; 397(10274):605-612.

³⁴³ RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19; 383(21):2030-2040.

³⁴⁴ RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 Oct 24; 396(10259):1345-1352.

る。しかも各群数千人規模だ。さらに英国は世界でも最も多くの犠牲者をだしている国の1つだ。しかしデキサメタゾンに加えトキシツマブしか患者生存率を改善しなかった。しかしながら結果がネガティブであったとしても、それを証明する意味は大きい。何故なら無駄な治療をしなくてすむからである。

この試験がはじまったのは2020年3月20日であった。おそらく2月の時点で危機意識をもって企画したのであろうが、深刻なコロナ禍にありながら科学の王道を貫いた英国は立派であった。英国のnational health system (NHS)に加盟する175を超える病院が参加し11,500人を超える新型コロナ患者が協力を申し出た。

<A Randomized, Embodied, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia REMAP-CAP>

世界中の医療者と協力し、重症市中肺炎の最適な治療法を、早期に見出すことを目的とした大規模国際プラットフォームである。すでに北米、欧州、オセアニアなどの218拠点で、多くの患者が登録された。世界規模のサーベイランスを平時から運営し、平時の中の異常を早期に発見し、それに対応できるように設計されている。従ってREMAP-CAPの運営は、世界の主要な救命救急医療に携わる医療者のほか、パンデミックおよび感染症の集団発生に対応できる医療者、その他にもウイルス、免疫の研究者や、統計学者などの多彩な専門家によって主導されている。REMAP-CAPは、従来のランダム化比較試験とは異なり、試験開始後に収集されるデータに基づき、介入内容を随時修正しながら行うアダプティブ法を取り入れている³⁴⁵。この方法で患者はより有効な治療群に振り分けられる可能性が高くなる半面、統計学的有意差をつけにくくなるかもしれない。しかし、通常の臨床試験では計画段階で、介入によりどの程度の効果があるかを予測する。しかし、アダプティブ法では参加人数を予想する必要がない点が多い。特に新型コロナのようにどれくらい薬が効くか全く分からない状況であれば、また何人くらい患者数が変化するか、アウトカムが発生するか予測もつかないとすれば、アダプティブ法を採用するメリットは大きい。回復時血漿³⁴⁶、ヒドロコトソン³⁴⁷、重症に対するヘパリン療法³⁴⁸、非重症に対するヘパリン療法³⁴⁹、カレトラ³⁵⁰、抗IL6受容体阻害薬（トキシツマブ）³⁵¹が新型コロナ患者に対して試みられたが、

³⁴⁵ https://www.remapcap.jp/?page_id=45

³⁴⁶ Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Nov 2; 326(17): 1690-1702.

³⁴⁷ Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 6; 324(13): 1317-1329.

³⁴⁸ Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26; 385(9): 777-789.

³⁴⁹ Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Aug 26; 385(9): 790-802.

³⁵⁰ REMAP-CAP Investigators. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2021 Aug; 47(8): 867-886.

³⁵¹ Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Apr 22; 384(16): 1491-1502.

非重症に対するヘパリン療法とトキシツマブのみが患者生存率を改善していた。

<WHO 連帯試験 Solidarity>

2020年2月、WHOの新型コロナ対策チームも大規模なランダム化臨床試験が必要だと感じていた。その頃、効くかもしれないということで新型コロナに罹患した患者さんにいくつかの抗ウイルス薬が人道的使用と称して使われていたが、これでは埒が明かないからだ。

エボラ出血熱治療薬のレムデシビル、抗ウイルス薬として機能し得るインターフェロン1ベータ、が入っている。以上4薬剤が抗コロナ薬として候補に挙げられた。4薬剤の効果を同時に検証するため、3月22日からWHO主導のもと、世界30か国³⁵²、405病院を巻き込んだ国際共同ランダム化臨床試験が開始された。その名もWHO連携試験だ。

WHOが世界に働きかけてこのような大規模な臨床試験を先導したのを私は聞いたことがない。新型コロナは人類共通の脅威である。「国家連携をしてやろうじゃないか」というのは当然の流れかもしれない。しかし「言うは易く行うは難し」である。WHOは、これを実行し結果をだした。

しかし、4つの候補薬において、実薬群と標準治療群の死亡率の間にほとんど差を認めなかった。研究チームは人工呼吸器に至ったか、入院期間も比較しているが、いずれも差がなかった。

研究チームはさらにレムデシビルに限りWHO連帯試験、米国のACTT-1試験、武漢の試験、リカバリー試験の結果をメタ解析しているが、レムデシビル群で3818人中387人(10.1%)が死亡したのに対して、標準治療群で3782人中408人(10.8%)が死亡した。両群の死亡率の間に統計学的に有意な差は見いだせなかった。

<英国大規模(1728万人)OpenSAFELY-a secure health analytics platform³⁵³>

英国の研究チームは国の電子データシステム(国民の40%をカバーする)を利用して開業医にかかっている17,278,392人の成人患者(そのうち10,926人は新型コロナにより死亡した)電子データを抽出し、死亡リスクを上げる疫学因子の調査を行い、7月8日にネイチャー誌に発表した。その結果、高齢、男性、貧困、肥満、基礎疾患が死亡リスクとして浮上した。これは世界最大規模の疫学研究であり、多くの因子で多変量解析できるため、結果の信用性は高い。一方、日本では国のデータベースがないため、例えばどういう基礎疾患があると重症化し易いとか、Dダイマー検査値が高いときは重症化し易いので軽症でも入院させるべきといった疫学研究はほとんど実施されなかった。

<PANORAMIC 試験>

³⁵² アルバニア、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、エジプト、フィンランド、フランス、ホンジュラス、インド、インドネシア、イラン、アイルランド、イタリア、クウェート、レバノン、リトワニア、ルクセンブルク、マレーシア、北マケドニア、ノルウェー、パキスタン、ペルー、フィリピン、サウジアラビア、南アフリカ、スペイン、スイス

³⁵³ Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020 Aug; 584(7821): 430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.

新型コロナ発症5日以内の50歳以上あるいは基礎疾患のある人を対象にモルヌピラビルの大規模臨床試験がオンゴーイングである。スマホやパソコンからエントリーすることもできれば電話で参加を申し込むこともできる。逆に医療機関を受診する必要がないのである。基準が確認され（妊娠の可能性を否定するために妊娠確認キットも送られてくるようである）適格であればランダム化され投薬群と非投薬群（プラセボではない）に分けられる。投薬群には試験薬が送られてくる。そして症状回復までの日数や入院リスク、死亡リスクについて比較する。7週間で4千人以上が参加したが、もう数千人必要とのことであった。試験に参加した患者は最後に10ポンドを受け取ることができる。英国の物価に照らすと決して高い金額ではない。それにも関わらず短期間で大勢集まったということは、NIHRとCRNが国民から信頼されており、国民の世の中の役に立ちたいという思いも強いのではないだろうか。また、このように世界ではスマホで同意説明を行いランダム化臨床試験が行われるようになったことに時代を感じるとともに、短期間で数千人規模の患者を集めるためには、このような方法をとらざるを得ない。

6. コロナ禍における大規模臨床試験の舞台裏（インタビュー記事）

NIHR 臨床研究ネットワークのメディカルディレクターであるニック・ルモワン : Nick Lemoine 教授は、新型コロナのパンデミックに対する NIHR の協調的対応を調整する上で主導的な役割を果たし、100 の最も重要な新型コロナ研究を特定して実行に移すための緊急公衆衛生グループの議長を務めた。この新たな病気に関する 19 の研究に 5,000 万ポンド以上が投資された LongCOVID アワードスキームを主導している。2022 年 1 月 31 日日本時間の 19 時から 1 時間、web 会議を行った。

ルモワン :

パンデミック前私の仕事の半分は臨床研究ネットワーク (Clinical Research Network [CRN]) のメディカルディレクターでした。2016 年にそのほとんどを始めました。その前は中央・東部ロンドンの包括的ローカル研究ネットワークのクリニカルディレクターでした。包括的ローカル臨床研究ネットワークのほうですが、これはイングランド全体が対象です。同様なネットワークは、規模は小さいですがスコットランドやウエールズにもあります。北アイルランドのものはさらに小規模です。臨床研究ネットワークは、15 の地域ネットワークとして組織され全国を網羅します。1 年におよそ 3 億ポンド~3 億 3 千ポンドの経費でネットワークを運営しています。これ以前は分野特定のネットワークでしたが全国的ではなく大都市を中心として活動する傾向がありました。このようなセットアップは特定の専門医が行政を説得して資金を提供してもらう必要があったからです。例えばがん研究ネットワーク、メンタルヘルス研究ネットワーク、糖尿病研究ネットワークが運営されていました。この構造全体を再編して存在していた分野特定のネットワークをすべて合併させて初めて国全体を完全に網羅することができるようになりました。分野

特定のネットワークが機能していなかったわけではありませんが、全員に役立っていたわけではありませんでした。そして大都市に集中する傾向がありました。

2006年に国立健康研究所（National Institute for Health Research [NIHR]）が設立される前はNHS、すなわち国民保健サービス（national health service [NHS]）のことですが、NHSにはR&D予算があるにはあったのですが、例によって過去の業績に基づいて分配される傾向がありリソースは大学病院に集中し、地域の総合診療やプライマリケア一般診療に届いていませんでした。つまり、NIHRが掲げて立つのは研究への普遍的アクセスの原則であり、それはNHSが医療への普遍的アクセスを提供しているのと同じです。だから徐々に即座ではなく時間をかけて臨床試験がイングランドの全てのNHS病院でサポートされるようになっていきました。プライマリケアにおける総合診療の約50%です。プライマリケアを完全に網羅できるとは考えていません。市場の推進要因は医療機関の活動とは異なるからです。それでも、全てのNHSトラスト病院は現在NIHRポートフォリオに関わっています。

私たちの研究のポートフォリオではどの時点においても常に約6,000件の研究がサポートされており介入研究と観察研究の両方が含まれています。典型的にはポートフォリオの約25%が民間です。学術機関ではなく企業から資金が提供されています。目標はこれを押し上げ民間研究の実施数を増やすことです。現時点では英国は民間研究において全世界の参加者募集の約3%に貢献しています。目標は2030年までに9%にすることです。個人的には、それは現実的な目標というよりも念願だと思っていますが進む方向として考えています。もちろんこれはNIHRが2006年に設立されてからの合計数です。イングランド全土を包括的に網羅し2016年頃には専門分野全てが統合されました。ですからNIHR臨床研究ネットワークは研究を実施するために保健・公的介護省から委託を受けており、この委託契約は現在2024年3月まで有効です。将来どのようになるかは分かりません。研究をポートフォリオに加えるためには適格な資金提供者であることが必要です。ほとんどが民間企業や慈善団体のほかUKリサーチカウンシルです。そして全国でピアレビューを受ける必要があります。ピアレビューされている研究であることが必要です。単一機関内だけではなく国立機関によるものである必要があります。

私たちはイングランド全体で約13,000人を雇用しています。全員が正規雇用ではありませんが人員は約13,000人です。その内訳は臨床研究担当看護師治験担当医師のほかサポートする事務管理担当者です。約1年半前に保健省は保健・公的介護省になりました。このため私たちの権限は公的介護の背景、つまりケアホームやNHS以外の他の環境における研究を含めるように拡大しました。これは課題としてまだ解決していません。研究の性質がNHSの内容とは異なるからです。そして実際に公的介護の研究は分野としては成熟していません。公的介護の背景ではあまり研究者がいないためまだ開発途上です。

パンデミック前のネットワークの状況はこのようなものでしたが皆さんの関心は緊急公衆衛生研究の実施にどのように利用されたかだと思います。パンデミックが宣言されるとチーフメディカルオフィサーの Chris Whitty 卿が指示を出し国が指定した緊急公衆衛生の研究に注力しなければならないこと、研究は COVID 患者を対象に新しい診断方法や治療法、ワクチン、そしてデータ収集を中心とすることを求められました。これは 2020 年の 3 月中旬に立ち上げられました。いわゆる休止中の試験がいくつかありました。パンデミックに備えてデザインされていたものですがパンデミックはインフルエンザによるものとしてデザインされていました。COVID-19 であると判明した時点で実際に使えるのは約半分だけでした。そのうちの 1 つが ISARIC CCP-UK³⁵⁴です。臨床特性評価プロトコルです。もう既に感染症患者を募集していましたがその時点で病院の COVID 患者からデータを収集するために活用されました。しかし他のほとんどは実施されませんでした。ですから目的に合ったものはほぼ何もない状態から始めることになりました。

あなたが仰った様に、私は緊急公衆衛生グループの長として任命されました。研究対象として適切な試験プロトコルを特定するのが任務でした。3 月中旬にはこの状態で始動し試験担当医師に試験のプロトコル提出を要請しました。最初の 24 時間でポータルを立ち上げ 100 を超えるプロトコルが提出されました。緊急公衆衛生プロセスを実施した 1 年間で 1,650 の試験プロトコルを受領しそのうち約 75%は資金提供されていないものでした。実施するための資金がない、単なるアイデアに留まりました。実施可能な試験の優先順位付けに努力すると同時に資金提供者と協力する必要がありました。資金提供者としてまず、国立衛生研究所(NIHR)があり、研究所には研究実施部門に加えて資金提供部門もあります。もうひとつの資金提供者としてメディカルリサーチカウンシルを含む UK リサーチ・イノベーションが加わり、両者との協力により迅速に対応する資金調達システムを確立しました。

資金調達サイクルですが皆さんご存じのように一般的には緊急に機能しません。プロトコルを作成し提出してピアレビューを受けます。委員会の開催は 3 ヶ月ごとだったりして資金を獲得するまで何回も提出する場合があります。パンデミックに対応しようとしている場合には適切ではないことが明らかです。そして緊急の呼び出しで会議を開くにはかなりの変革が必要でした。私が長を務めた緊急公衆衛生グループはその最中から 1 週間に 3 回夜の勤務時間外に会議を開きました。パネリストの多くは最前線で働く医師だったからです。集中治療室や呼吸器内科の医師、感染症の医師などでした。これを実現するためには時間外に働く必要がありました。

最終的に 1650 の中から 101 の試験プロトコルを優先することにしました。101 人は満足しましたが 1500 の研究グループは不満でした。われわれからお墨付きが得られなかったからです。お墨付きの認定を得た場合はその試験が優先されました。チーフメディカルオフィサーの Chris

³⁵⁴ <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/clinical-characterisation-protocol-ccp/>

Whitty 卿の指示により国内の優先治験はできる限りのサポートを受ける必要があり、他の治験は中止するか参加者募集人数を減少させて緊急公衆衛生の治験を実施するために人員を確保する必要がありました。万人からの評判が良くなかったことはご想像通りです。

しかし例えばリカバリー試験を実施することができました。この試験への病院の救急処置や集中治療室の参加者はもうすぐ5万人に達します。非常に短期間に実施するためです。その結果デキサメタゾンやトシリズマブや他の IL-6 阻害剤が有効であることが示されました。REMAP-CAP も同様でした。その実現には多くの人員が必要でした。パンデミックの真っ只中非常に大人数の参加者を募集しましたが、その実施に必要な人員を提供するには1か月おおよそ200万ポンドの経費を要しました。実施にはかなりの経費がかかりましたが、仰っていただいたように、無数の生命を救うことができこれからも救い続けます。

しかしそのために大量のリソースが投入されたことは事実です。働き方を変える必要がありました。明らかに平日～金曜日には参加者募集人数が高くなります。一般に試験スタッフは週末には勤務しません。システムの機能体制が理由です。そこで週末にも勤務するスタッフを配置する必要がありました。これらの試験に参加可能な患者さんを失わないようにするためです。しかし多くの犠牲を、休暇を取らず、1日も休まず、非常に困難な状況で働き続けている人たちに強いることとなります。そして最前線で働いているためその多くは新型コロナに感染したり、家族が新型コロナに感染したりしたため隔離が必要でした。それでも臨床試験を継続する必要がありました。

リカバリー試験のデザインは比較的単純だと思います。最初の開始した時点では医師が使用経験のある薬剤を使用しました。これらの薬剤の在庫が病院にありました。選択基準や除外基準は比較的単純でした。要するに、もちろんリカバリー試験の最初の開始時点ではスタッフが試験担当経験のない人であり得ましたが、臨床の現場は知っているので、GCP トレーニングを受けてもらい、基本的な治験の内容を説明することにより対応してもらいました。

試験は時間の経過とともに複雑になりますが基本的には実用的であるようにデザインされてきました。ですから患者の参加募集やデータの収集が目的という点では研究の専門家である必要はありませんでした。プライマリケアの原則で実施した試験でも同様で何千人もの患者さんを募集しました。この場合も簡単で実用的な設計でプライマリケアの実地医家 (general practitioner [GP]) が患者さんを安全に募集できるようにしています。一般にプライマリケアでの参加者募集はこれまでもっと困難でした。プライマリケアの一般医の多くは研究試験に関心さえなく、ましてや積極的だったり、熱心だったりしないからです。どちらかと言うと病院現場での臨床研究の文化によるものです。

興味深かったことは国内のすべての病院に試験スタッフを配置しているのでリハビリ試験のような緊急公衆衛生試験への参加者数が一般に大学病院以外の地域の総合病院のほうが高くなったことです。研究スタッフは緊急公衆衛生試験に集中すべきであるという指示が出ている間、大学の研究者は独自の研究を実施することを希望していました。そして大学の研究者は明らかに特に第Ⅱ相試験では独自に準備し、少人数の患者さんを募集していました。そのうちの一部は2年後もまだ目標人数に到達していません。ですからまったく無駄なことをしただけです。

しかし国益のために学術的虚栄心を捨てるのが難しいことがあります。これまで研究実績がない病院が実際に私たちの試験のために最大の参加人数を集めてくれたことは興味深いものでした。ですから終了時には大変感謝するとともにその貢献度を高く評価しています。一方従来の学術機関の一部は実質的にリソースを無駄にしました。試験が実施されず、あるいは成果を上げるのに間に合うように終了しなかったからです。先ほど申し上げたように常駐の人員がいたため新型コロナ関係の試験に振り分けることができました。緊急公衆衛生つまり COVID 試験を優先させることができました。そして例えば糖尿病や認知症や心臓病の研究など当初参加を募集していた試験を実施しませんでした。もちろん今後は新型コロナ以外のポートフォリオを復旧するつもりです。このような研究も重要だからです。

しかしこの12ヵ月間の期間は約100の試験だけに集中しました。現在はポートフォリオにある新型コロナ関係の試験の全ても監督しています。緊急公衆衛生試験に加えてです。私たちが緊急公衆衛生試験としてお墨付きを与えた試験以外の試験が、お墨付き試験のほぼ3倍あります。が、参加募集については緊急公衆衛生試験の参加率の約25%ですこれら全てをサポートしようとすると、リハビリ試験を実施することなど永遠にできず、その他すべては当然無理です。このことは、興味深いし、また成果を上げるにはどうすべきかを教えてくれています。つまり取捨選択が必要ですが、それは全員に評判が良いものではないことはお分かりになると思います。

私自身の病院には約300のがん試験のポートフォリオがあります。新型コロナ大流行中は参加募集人数が急降下しました。今は復旧させようとしています。新型コロナ患者さんだけでなくがん患者さんのためにも働かなくてはなりません。研究の資金提供者との連絡が非常に重要でした。ですから私は研究資金調達委員会にもいくつか参加しましたし、緊急公衆衛生試験の議長も務めていました。私たちは試験プロトコルがパンデミックの環境で実現可能かどうか早めに確認できました。研究委員会はおそらくパンデミック中の最前線の状況について現実に基づく直接の知識はあまりなかったでしょうが、それでも、実際に実施可能だと分かることにだけ資金提供すべきであるという現実に基づいて検討を行うことができたのです。重要な試験プロトコルは多数ありますが、全てが緊急性を持つわけではなく医療体制に負担がかかっているときに実施できるわけではありません。

医薬品規制当局とも密接に協力しました。医療研究機構や Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) です。医薬品・医療製品規制庁です。緊急公衆衛生のシステムにある試験の実施を迅速審査するためです。規制当局の承認のために迅速審査してくれました。私たちが実施した中で最も短期間だったのは火曜日の午後に提出した試験プロトコルです。私たちは実施可能性やデリバリー性能科学的品質を審査しました。MHRA や Health Reimbursement Arrangement (HRA) は規制当局の承認の観点から検討しました。

そして試験を開始し、次の火曜日には最初の参加者を登録しました。木曜日の午後から火曜日の朝まで関係者や規制当局私たちはその実現のために週末も働きました。重要な治験だったからです。呼吸器の回復をサポートするリハビリ試験でした。ネーザルハイフローを CPAP や通常の酸素投与と比較しました。病院では文字通り酸素が不足していたため非常に重要でした。非常に多くがハイフローで使用されており何に効果があって何に効果がないか臨床医も知らなかったからです。医療サービスにとっても臨床転帰にとっても非常に重要だったことは試験ができるだけ短期間で実施されることでした。

これらについては本当に緊急性がありました。生命を救うだけでなく、医療体制も救うためです。私たちがどのように製薬会社や他の企業と協力しているか質問を頂いています。それは関心が高い点です。なぜなら明らかに注目を集める試験、すなわちリハビリ試験や REMAP-CAP は、企業から資金提供されていません。もちろん工業的に生産された薬剤を使用していましたが、業界の資金提供を受けませんでした。私たちが資金提供して試験を実施したのです。

緊急公衆衛生試験の一部として、国外で実施されたレムデシビルの試験でも参加者を募集しましたが、英国内の参加者募集を優先しました。実際に成果が得られました。英国の参加者募集のパーセントの面で世界と比較すると感染率について正規化した場合、参加率は英国ではおよそ 3 倍です。同等な他の国との比較です。このように結果が出せました。

一部の試験は緊急公衆衛生試験としてふさわしいとお墨付きを与えましたが、これらの会社は優先順位が違ったので英国内では実施しませんでした。しかし私たちは業界を支援するためにできることを実施し競合することがない試験を支援しました。私たちの仕事の重要な部分は航空管制官のように管理することです。正しい旅客を運ぶだけでなく、飛行機が互いに衝突しないようにすることです。管理プランを設置する必要がありましたし、別の緊急公衆衛生試験と直接競合しないようにするためです。この点でもご想像のように普遍的な人気はありませんでしたが、これらの原則を守る必要がありました。そうでなければ進めることができないからです。

もちろん薬剤を使用して試験を実施していましたが。例えば、REMAP-CAP ではトシリズマブまたはサリルマブです。そして同じ試験設定で同じ薬剤を使用することになる試験には緊急試験とし

てのお墨付きを与えませんでした。それからもしある薬効分類の薬剤をもう既に試験している場合例えば REMAP-CAP やリカバリーでは抗 IL-6 薬剤を試験していたので、別の IL-6 阻害剤を評価する他の試験にはお墨付きを与えませんでした。

その理由は科学的問題には私たちが既に試験している最初または 2 番目の薬剤で回答されると考えたからです。それらの結果が出るまで別の試験で評価する気にはなかったからです。これはご想像のように時間が経過により多少影響されました。試験の結果が発表される前に推測ベースで政府が大量の薬剤の調達を開始したためエビデンスを生成するという点で私たちはできるだけのことをしたということを確認せねばならなくなりました。

例によって私たちは優先順位の決定なるものを行っていました。科学的な面で優先順位付けのために、提出されたものの中から優先順位を決定することができただけです。では、あらゆる試験のうち実施する可能性がある最善の試験とはどのようなものですか？その時点でのごことであって 6 か月後に提出されたものが良い試験ではないだろうと言っているわけではありません。必要とされた時点でなかっただけです。純粹に科学面だけで考えた場合、提出された全ての研究アイデアを比較する場合、決定するために 1 年掛けてもいいかもしれませんが、私たちにはそのような猶予がありませんでした。では毎回必ず正しい決断をしたでしょうか？その時点で正しい決断をしました。今振り返って正しい決断だったでしょうか？全てではないかもしれませんが利用可能なリソースでできる限り最良の決断でした。

ファシリテーター：

それが緊急の要請というもので、そこで決定するのが任務ということですね。

ルモワン：

そうですね多分、ただし科学には絶対なものは何もありませんよね？物理学以外には物理学でも弾性があります。1650 の研究試験を実施しようとしたら 1,000 本の花が咲くかもしれませんが何かを収穫する前に全て枯れてしまいます。

ファシリテーター：

そうかもしれません。それは、本当に印象的なストーリーです。正直に話していただき感謝します。今日お話ししていただいたことはどこかに要約された文書がありますか？

ルモワン：

米国の組織によって発行される説明文があり、それには要約、研究プロトコルの優先順位決定が私たちの仕事でした。同時ですが少し後で UK-CTAP と呼ばれるものがありました。UK 新型コロナ治療法アドバイザーパネルはプラットフォーム試験にプラグインとして使用される新し

い治療法に関する助言を提供するために設立されました。設立には少し時間を要しました。最初の6か月間は利用できませんでした。今後数か月のうちに発表される研究文献があり、緊急公衆衛生グループの仕事やUK-CTAPの仕事治療法部門の仕事やウイルス対策タスクフォースについて説明されています。これらは行政が資金を支援する団体に研究試験に対して助言していますが、調達決定についても助言しています。4か月前に協力しましたが政府は、今日の午後政府と会議してプラグインの彼らの担当部分について話し合いますが、提出期限は2月末です。原稿ができれば共有したいと思います。

ファシリテーター：

それはその委員会 UK-CTAP 全国委員会のレポートとして発行されますか？

ルモワン：

はいそれは

ファシリテーター：

アドバイザリーパネル

ルモワン：

メディカルリサーチカウンシルの Patrick Chinnery が議長です。どこまで進みましたか？この文書は「緊急研究応答の基本と実践に関する最新情報」と呼ばれる予定です。どれが- どこでしょう？発行するグループは Robert Sorenson が議長の米国の NIH です。このグループが編集を担当しています。私たちの活動は英国の章で説明される予定です。

ファシリテーター：

このレポートを楽しみにしています。詳細を確認する予定です。わかりました。提案します。ウェブ検索には出てきませんがそうなることを予想しています。ありがとうございます。浦島先生具体的な質問がございますか？

インタビュアー：

はい。新型コロナパンデミック中おそらく医師や外科医すべての医師が多忙を極め、これらの治療の意味を説明したり同意説明の時間がなかったりしたかもしれません。あなたがこれらの臨床研究コーディネーターをすべての病院に派遣したのですか？それとも各病院が独自に CRC を雇ったのですか？

ルモワン：

その回答は少し微妙になります。リカバリー試験については私たちの病院にいる試験スタッフで開始しましたが、実際には臨床業務チームの他のメンバーを含むように拡大しました。私たちにはほとんどの私たちの試験スタッフは病院に配属されています。そこに常駐しています。柔軟に対応できる労働力があります。私たちの人員の10%は柔軟に対応でき雇用主以外の他の組織へ配置することが可能です。そして私たちが実行したのは、政府は利用可能なリソースを増やし人員を拡大しようとしたのですが、実際に問題となったのは資金ではありませんでした。パンデミックの最中に参加者を募集しようとするのは非常に難しいからです。それらの資金の一部はまだ使われていません。成果をもたらすのは資金ではなかったからです。人々の安全と健康を確保することで既存の人員を適切に訓練することでした。

インタビュアー：

この時点ではおそらく医師の一部は試験を説明しインフォームドコンセントを参加者から得ようとしていましたか？

ルモワン：

そうですね。入り混じって...一部のケースでは想定上の同意でした。例えばREMAP-CAPをご存じだと思いますが集中治療室に入院し人工呼吸器に繋がれていて鎮静状態で家族もいなければ究極的には一部のケースでは同意されたものと想定せざるを得ませんね、ええ。プラットフォーム試験つまりRECOVERYやREMAP-CAPPRINCIPLEやPANORAMICの長所は説明が簡単なことです。これらの試験は1時間半をかけて参加候補者に説明する必要がありません。インフォームドコンセントは10分間で終わります。単純な試験で全員に利益があるからです。

インタビュアー：

単純さが成功のカギを握るのかもしれませんが。

Leomine：

そうですね回答が短時間で必要であれば-試験は実施が簡単でなければならず、説明を必要としない安全性が必要です。もっと実験的な介入を評価する場合は違います。その次に専門医が患者さんに非常に詳しい説明をする場合、実験的な医薬品試験を実施する場合がありますが、最初は優先されていませんでした。チーフメディカルオフィサーが1年間で結果が必要であるという規則を決めていたからです。2020年の3月に試験を開始しようとする場合その試験は遅くとも2021年3月までに結果を出す必要があります。第I相や第II相の臨床試験では無理です。一般的な医療に実際に利用開始できる時点へ到達するまでのライフサイクルが長すぎるからです。実施すべきでないと言っているのではなくパンデミックの対処にはならないということです。実施は大規模で比較的簡単で一般に安全であると想定されました。ご存じのようにRECOVERYやREMAP-CAPで

は使用経験のある薬剤で実施しました。すべてに効果があったわけではありませんが、一部には効果がありました。

インタビュアー：

PANORAMIC 試験を実施されているのですね。

ルモワン：

はい。

インタビュアー：

これは独特の試験ですね。なぜなら参加者はスマートフォンまたはコンピュータに答えるだけで来院する 必要さえないからです。

ルモワン：

その通りです

インタビュアー：

これは非常に変わった形式なのでおそらく日本ではこのような治験は実施されていませんが非常にいいですね。このような試験を英国で実施したのは初めてですか？

ルモワン：

この種で最大の試験で介入試験としてプライマリケアで初めて実施され、参加者募集が最速で進みました。参加者募集人数は現在 1 日に 280~300 人です。仰るとおり、参加者の 4 分の 3 はオンラインで登録しています。医師の診察を受けていません。モルヌピラビルの場合は問題ありません。既に安全な薬剤であり、患者の自宅に届けられます。選択基準は非常に簡単で 50 歳以上または 18 歳以上で既存のリスク要因があることです。パクスロビドが関わる場合は難しくなります。薬剤の相互作用のために病歴の要約ではなく詳しい病歴を調べる必要があるからです。現在、研究チームは病歴の要約にはどこでもアクセスできるようになっています。パクスロビドの治験が難しいのは医師が必要になるためです。経験豊富な医師が詳しい病歴をレビューする必要があります。

しかしリモートでの参加募集と登録はこれが初めてではありません。PRINCIPLE 試験ですがこれは同じチームが担当しリモートで参加者を募集しています。試験薬は近くの薬局で受け取るか自宅に届けられました。プリンシプルは既に、えーと、この試験の名前も PRINCIPLE ですが、リモート参加についてのプリンシプル、つまり基本原則は既に確立されていました。問題がなかったとは言いません。問題は確かに存在し明らかになった問題は... 3 種類の IT システムがあり臨

床ケア記録システムがプライマリケアで使用されていて連携するように設計されていませんでした。そのために中央のレポジトリである NHS Digital と接続するためかなりの作業と経費を要しました。そしてデータ記録への安全に管理されたアクセスを研究チームに提供する必要がありました。これは理想的なやり方ではありませんし、全ての人が情報管理の方法が適切だったとは考えていません。しかし、大部分は解決しました。現在のスコットランドの記録システムはイングランドとは異なります。試験参加への患者さんの普遍的なアクセスを実現するために、これらを連携させるところです。

インタビュアー：

ワクチンの無作為化治験の場合ですが、どのようにして参加者を募集したのですか？ 基本的に参加者は健康な人ですから来院しませんよね。PANORAMIC 治験と同じような方法ですか？

ルモワン：

ワクチンでは違います。募集は多くの人が集まる場所で行われた傾向がありました。例えば大規模の総合病院かスポーツ施設や図書館で、そこにリモートの、もしくは直接の実施チームを配備することができました。「研究に参加しよう’ Be Part of Research ‘」と呼ばれる活動の一部です。NIHR の事業で基本的に登録すると研究試験について連絡がきます。パンデミック前から行われていましたが、特定の NHS ワクチンレジストリがありました。登録するとワクチン試験について連絡してもらえます。約 75 万人がレジストリに登録していると思います。進行中の様々な研究試験への登録について連絡が行われていました。

インタビュアー：

なるほどわかりました。おそらく英国人には協調の文化があるように思います。あるいは英国の人々は 何らかのインセンティブ... インセンティブではなくてこのような臨床研究に参加する意思があるように思えます。そして非常に、なんというか、ある種の文化だと思います。

ルモワン：

はいそのとおりです。仰るとおりここでは 100 万人以上を 12 ヶ月間、最初の 12 ヶ月間で募集しましたが 平常時には毎年およそ 85 万人の参加者をより広範な新型コロナ以外のポータルサイトに募集しています。パンデミックによって人々が研究の重要性を認識し、一般に新型コロナからの回復と共存を実現する点で認識したように思います。しかし概してあなたが仰った様に英国の試験参加は臨床治療の道筋の一環として考えられています。すべての病院に試験スタッフを配置しているという事実は患者がスタッフと会う可能性を高め... 受付係でも患者さんを対象に実施されている研究について知っています。日本では例外はありますが...

インタビュアー：

医療側と患者側の間の信頼関係かもしれません。英国の人々は政府を信頼していると思いますか？それとも... 私の考えでは信頼関係は重要な背景問題です。試験を成功させるためには。

ルモワン：

その通りです。今週はおそらく英国政府に対する人々の信頼について質問するには適切なタイミングではありませんが、明らかにパンデミックの早期段階中人々は信頼し要請されたことを実行しました。一般的にこの点では、分析を実施しています。治験参加者の年齢プロファイルと人種プロファイルの両方です。というのは中年層の中流階級の白人だけが試験に採用されているという認識があったからです。実際にはそうではありません。英国で白人以外の人口は英国の人口のおよそ 13%を占めます。実際に病院を拠点とする試験では少なくとも 13%が白人以外の参加者でした。「選択肢がなかったんじゃないか」「入院していて研究試験が臨床ケアの一部だから」と見る人もいるかもしれません。それは真実ではありません。誰にも選択権があると思いますが、実際には研究参加者は多様で一般には地理的にも分散しています。センターオブエクセレンスだけに集中せずありとあらゆる場所でした。

インタビュアー：

新型コロナパンデミック中にたくさんのことを学んだと思います。今年、来年、3年後に治療薬が変わる可能性があると思いますか？例えばポイントオブケアや他の例えばウイルス感染診断がもっと正確で、例えば-あるいは日本では風邪やウイルス感染症の患者に抗生物質を医師が処方する傾向がまだありますが、一部の医師はパンデミック後にこの行動を変えるかもしれないし、患者の行動が変わる可能性もあります。例えば軽度の風邪の患者は病院に行く必要はありません。薬局で薬を買うだけで十分です。短期的将来に変わると思いますか？

ルモワン：

はい私は抗菌薬耐性に対する関心が高まっていると思います。国立衛生研究所を設立したデイルム Sally Davies のおかげです。彼女がチーフ・サイエンティフィック・アドバイザーだった時です。そしてその後任者の Chris Whitty 卿のおかげです。この二人が抗菌薬耐性の危険性について警鐘を鳴らしてくれたおかげで新型コロナパンデミックが人類を滅亡させなければ抗菌薬耐性がわれわれを滅亡させるなどテレビのマスコミ報道で多く取り上げられています。ですから現在人々は注意すべきことを理解していると... 一体どうしてウイルス性疾患に抗生剤を処方するのでしょうか？実際に重要な原則の一つは原則として一般診療の試験では実際に抗生剤を処方しても公衆で疾病の早期段階の患者には効果がないことが示されています。先ほど述べたように抗菌薬耐性についてテレビやラジオで話題になっています。ですから私は、人々は自分自身の疾病の治療に関連して、注意喚起を歓迎していると思います。農業でどれだけの規模の抗生物質が使用されているかはまだよく理解されていません。次の課題だと思います。

インタビュアー：

将来もっと重症化しもっと感染力の強いと思われるパンデミックまたは疾患に備える必要があります。あなたの考えではNIHRシステムを世界中で展開するか治験ネットワークと国際的に連携できるでしょうか？あなたはそれが可能だと思いますか？日本政府または日本の医師会から何を期待しますか？

ルモワン：

これについて昨年のG7で検討されましたその発表についてご覧いただいたと思いますが、そこに私も寄稿しています。私が提案したのは国際的な連携アプローチによってプラットフォーム試験などの実施や感染症の増減を利用できるようにすることです。つまり、ドイツで症例数が多い時にドイツで参加者を募集し、別の時点で、英国で多いときに英国で募集したりするとさまざまな機会や課題を最大限に活用することができます。

ですから私はアプローチ方法として非常に関心があり重要な方法だと思います。そして全ての人は私たちがこれを実行するために協力することを期待していると思います。そして人々が驚いているのは国家的または世界的緊急事態が発生しているにもかかわらず他のことは侵害が許されていたり個人的な学術的虚栄心がまだ許されていたりすることです。

インタビュアー：

そうですねありがとうございます。まだパンデミックは進行中かもしれませんが英国人は規制を緩和し始めています。おそらく1、2か月後には私たちも落ち着くでしょう。その後おそらくNIHRシステムやCRMシステムを視察する機会や厚労省の同僚とロンドンを訪問する機会があるれば、そのときお会いできますか？

ルモワン：

はい、どうぞお越してください。私のほうも、実はパンデミック前は中国で研究活動も行っていました。1年に8~9回中国を訪問していました。これが再開されたら日本に行き皆さんを訪問したいと思います。

ルモワン：

非常に歓迎します。あなたも英国の私たちのエンタープライズをどうぞ訪問してください。どうもありがとうございます。ファシリテーター先生質問がございますか？

ファシリテーター：

いいえ浦島先生の発言や質問以外に付け加えることはほとんどありません。国民の信頼は英国のNIHRやCRNのようなシステムにとって不可欠で基本になると思います。私は個人的には全て

の国がこのようなシステムを構築できるとは思いません。中央政府の役割や機能に関する国民の想定は国によってかなり異なる場合があります。しかし日本では政府の役割について比較的同じような考えがあると思います。ですから米国人の言葉で言うとおそらくほとんどの日本人はより広範な役割を持つ相対的に大きな政府を信じており公共システムに対するより広範な権限を許可しています。

ルモワン :

はい

ファシリテーター :

ですから私たちは...どこまでの範囲かはわかりませんが通常時の CRN の機能や新型コロナのパンデミックのような非常時の対応について英国から学ぶことは良い方向に進んでいると考えています。私たちが注力するのはこのようなシステムを日本でどのように構築するか政策レベルや機能レベル運用レベルなどあらゆるレベルで具体的に計画することです。どのように...どのような法令が必要かどのようなハイレベルの構造が必要かについて厚生省そしておそらく NIHR のような外部の公共機関で検討することが必要になります。各施設に何が必要かも検討が必要です英国の CRN のような大規模で複雑なネットワークをスタートできるとは思いません。小規模で初めて何年かけて成長させる必要があるかもしれません。しかしどのように開始すべきかどのように成長させるべきか計画する必要があります。研究の次の段階ではこのような具体的なことを学びこのようなシステムを日本でどのように構築できるか計画する必要があります。その他にも英国の CRN から学ぶことに加えて国際的連携の可能性を育むべきです。最も重要な課題の 1 つはこの話題を検討することです。このプロジェクトを英国でも日本でも成功させたいと考えています。おっしゃったように国際的な連携でこのようなシステムの有効性を向上しさらに国際的な連携で効果や効率を向上しています。REMAP-CAP のような試みから学んだ重要なレッスンの 1 つです。このような連携を長続きさせることが必要です。これが一方方向の学習にならないことを希望しています。両者にとって有益なものにしたいと考えています。

ルモワン :

申し訳ありませんが時間がなくなりました。

ファシリテーター :

はいそうですね申し訳ありません。今日は貴重なお時間をありがとうございました。その他に質問や要望があればメールで連絡します。ありがとうございます。

ルモワン :

はい。お話する機会を頂き、ありがとうございました。

浦島：

どうもありがとうございました。

ルモワン：

ではさようなら。

ファシリテーター：

さようなら。

第5節 新型コロナに対するワクチンや治療薬の開発が遅れた

新型コロナウイルス感染症（新型コロナ）は2020年にパンデミックとなった。

これに対して米政府は2020年4月、「オペレーション・ワープ・スピード（OWS）：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総額\$18 Billion（約2兆円）を費やした。その結果、ファイザー・ビオンテック（mRNA）のワクチンが同年12月11日、モデルナ（mRNA）がその1週間後にFDAの緊急使用許可を受けた。通常ワクチンの開発には10年前後要するが、8カ月というまさに異例のスピードで成し遂げたのである。しかも発症予防効果は95%と非常に高く、新型コロナに罹患した場合の合併症リスクと比較すればワクチン副作用リスクよりベネフィットが明らか且つ大幅に上回る。許可前から大量生産体制に入り、12月より米英で接種開始。やがて日本も含め世界中がこのワクチンの恩恵を受けることになった。

また英国は既に構築されていた臨床研究ネットワーク（CRN）を利用して複数の既存薬を同時にランダム化臨床試験で検証した（リカバリー試験）。175の病院（NHS）と、11,500を超える患者（これはこの時期の患者15%に該当する）がリカバリー試験に参加したのである。その結果、デキサメタゾンという世界中のどこの病院の薬品棚にもある安価なステロイド剤が人工呼吸器を使うほど重症である患者の死亡率を35%も低下させることを、WHOが3月11日に宣言してからわずか3カ月足らずで明らかにしたのである。このエビデンスにより世界で少なくとも数百万人の命が救われたと考えられる。

さらにレムデシビル（RNA合成阻害薬：米）、中和抗体薬のロナプリーブ（リジェネロン：米とロシュ：スイス³⁵⁵）やゼビュディ（GSK：英）、飲み薬としてラゲブリオ（メルク：米）、パキロビッド（ファイザー：米）が特例承認されるなど、新型コロナに対する治療薬も米英によって開発された。

一方、日本は2年半以上経った現時点でも新型コロナに対するワクチンや治療薬を独自に市場に出せていない。日本国内における開発・生産は、他国の事情に左右されることなく国民に対して着実にワクチンを供給することを確保する上で、また、国内における新たな変異株に対応したワクチンを迅速に開発・供給する上でも、特に重要であると考えられる。

³⁵⁵ 日本では中外が販売：ロシュ社は中外製薬の株式の過半数を取得した。これにより中外製薬はロシュ・グループの一員となった。

第6節 新型コロナで一層存在感を増したバイオ医薬品

バイオ医薬品とは、蛋白質由来や生物由来の物質により産生される医薬品で、例えば成長ホルモン、インスリン、インターフェロン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、癌の免疫チェックポイント阻害剤などの抗体医薬、核酸医薬等が含まれる。米ファイザー社や米モデルナ社が製造する新型コロナの mRNA ワクチンも、あるいはアデノウイルスベクターを用いたアストラゼネカやジョンソンエンドジョンソンのワクチンも、この『核酸医薬』のテクノロジーを使い開発された³⁵⁶。また、ノババックスの組み換え蛋白ワクチンも昆虫細胞を使って増やすため典型的なバイオ医薬品である。さらに、ロナプリーブとゼビュディはウイルスのスパイク蛋白に結合してヒトの細胞への感染を防ぐ中和抗体薬であり、これもバイオ医薬品の代表格だ。一方、低分子医薬品としてラゲブリオとパキロビッドが異例の速さで新規開発された。しかし、ワクチンの開発より1年遅れた。よって、新型コロナパンデミックのゲームチェンジャーは mRNA ワクチンだったといえる。これは従来の不活化ワクチンや生ワクチンに比べバイオ医薬品としての特徴である「プラグ&プレイ（こどものTVゲームでプラグを付け替えるだけですぐに次のゲームを開始できる」、核酸部分を取り換えるだけですぐに次のワクチンを創れる点とウイルスや細胞を増やす必要がないため大量生産に向いている点が開発スピードを加速した。実際にオペレーション・ワーク・スピードの際、生物医学先端研究開発局（BARDA）は最初 125 のワクチン候補に投資したが、次に 14 のワクチン候補に絞り、最終的には製薬会社 5 社に絞った。この 5 社中³⁵⁷4 社がワクチン開発に成功した（メルクは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。しかし、低分子薬の開発には成功している）。つまり、バイオ医薬品の成功確率は極めて高いということだ。

第7節 何故 mRNA ワクチンはゲームチェンジャーになり得たか？

mRNA ワクチンがいかに速く開発されたかを時系列で示す。

<モデルナ>

2020年1月12日：中国は武漢でアウトブレイク中の致死性肺炎の原因ウイルスの全ゲノム配列をオンラインで公開した。

³⁵⁶ 新型コロナワクチンで脚光 『核酸医薬』が凄いワケ。

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000138.000067873.html>

³⁵⁷ Moderna, Pfizer-BioNTech, Merck, Johnson & Johnson-Janssen, AstraZeneca-Oxford

2020年1月13日：モデルナは数時間で mRNA ワクチンをデザインした³⁵⁸

2020年2月7日：最初のワクチン試作品が完成し、その品質がチェックされた。

2020年2月24日：NIHにワクチンの試作品を送った：ゲノム情報を入手してから42日目の出来事だった。

2020年3月16日：シアトルのボランティアにモデルナワクチンがはじめて接種された。第1相臨床試験の始まりだった。

2020年7月27日：第3相ランダム化臨床試験をスタートした。ファイザーと同日に開始。4億7千2百万ドルをバーダから追加受領した。

2020年12月18日：緊急使用許可を得た。

<ファイザー>

2020年3月1日：ビオンテックはファイザーのワクチンの研究開発部門の責任者に電話をかけてきて「ビオンテックで開発中の20前後あるワクチン候補のテストにパートナーとして参画する気はないか」と打診した。

2020年3月16日：ファイザーはビオンテックと共同で新型コロナに対するワクチンの開発—それは30億ドルもの出費を意味する—を決定した。一般的なワクチン開発プランは10億ドルから20億ドル超の費用と最大10年の時間がかかる。

2020年7月27日：第3相ランダム化臨床試験をスタートした。モデルナと同日に開始。

2020年12月11日：緊急使用許可を得た。

モデルナはゲノム配列が公開されてから2カ月で第1相試験を開始し、ファイザーはワクチン開発を決定してから、4カ月ちょっとで第3相試験を開始している。このように開発から臨床試験の実施に至るまで通常であれば数年かかるところを数か月で実施し得た。その理由として mRNA を運ぶナノパーティクルはできていて、そこに mRNA を入れるだけ、すなわち「プラグ&プレイ」の成せる業であった。しかもモデルナとファイザーを合わせて6万人以上を対象とした第3相試験で95-96%の極めて高い奏効率をたたき出した。mRNA ワクチンはバイオ医薬品ではあるもののウイルスや細胞を増やす必要がなく、mRNA とその運び屋であるナノパーティクルを化学合成すればよかったので、予定通り大量生産し易かった。

³⁵⁸ Moderna (A) Harvard Business Review 9-621-032 Jul 13, 2021.

第8節 経口摂取を可能にする低分子医薬品

低分子医薬品では、しのぎを削る中でわずカラゲブリオ（メルク：米）とパキロビッド（ファイザー：米）の2つしか有力な治療薬が開発されなかった。緊急使用許可をFDAがパキロビッドとラゲブリオ出したのはそれぞれ2021年12月22日と同24日であった。ファイザーとモデルナのワクチンよりおよそ1年遅れたことになる。しかしそれでも通常10年かかる開発を2年以内に成し遂げたのは快挙であった。

1. パキロビッド（パクスロビド）の開発過程

SARS-CoV-2のゲノムが公表されるや否や、ウイルスの29種の蛋白に関し治療薬のターゲットになるか分析がはじめられた。特にウイルスが細胞内で分裂するメカニズムに着目した。パクスロビドは最先端のmain protease (Mpro) inhibitorだった。SARS-CoV-2ウイルスが増殖する際、長い蛋白の鎖をつくり、これをウイルス構成蛋白として切断する。Mproは切断に必要な酵素である。そのためMproの機能を抑制することによりウイルスは分裂に必要な蛋白を合成できない。そのためMproはSARS-CoV-2のアキレス腱である。

ファイザー社は、通常であれば8~10年かかる薬物開発を20カ月で政府への申請までこぎつけた。何がスピードアップを可能にしたのか？元々ファイザー社はSARSの抗ウイルス薬を研究していた。しかし、薬剤やワクチンが開発される前にSARSは封じ込められた。そのため、開発途中の抗SARS薬はお蔵入りしてしまっていたのである。ラッキーなことにSARS-CoV-1とSARS-CoV-2のMpro遺伝子は96%一致していたのだ。そこで彼らはSARS-CoV-1に最もよく効いたPF-00835231を蔵出しするところからはじめ、20か月という速さで申請にこぎつけたのである。

この薬物はリノウイルスのプロテアーゼの蛋白基質を真似た化合物でMproを阻害するルピントリビル (rupintrivir) をベースにしている。コロナウイルスとリノウイルスのMproは特に似ているわけではないが、グルタミンのあとでポリペプチドを切断する点で共通していた。ファイザー社はルピントリビルをよりSARS-CoV-1にフィットするように修飾した。その結果、プロテアーゼの活性化部位に共有結合し、酵素を失活させる。ファイザー社はさらにこの薬剤を注射薬 (PF-00835231) と経口薬 (PF-07321332) に分化させた。新型コロナに感染後数日はウイルスが増えるフェーズだ。その後サイトカインストームという炎症が悪化するフェーズが訪れ、重症化する。従って炎症を抑える薬は重症化してから投与しても有効だが、ウイルスの増殖を抑える薬は発症後初期に投与しないと無効である。実際インフルエンザの治療薬であるタミフルは発症後48時間以内に投与しないと効かない。そのような点を鑑みると注射薬ではなく経口薬であることが必須だ。また、地域で患者が急増した場合、注射薬であれば医療のひっ迫につながるであろう。C型肝炎ウイルスのプロテアーゼ阻害薬であるボチェプレビル (boceprevir) の構造を付加し、HIV薬の1つでチトクロームP450を阻害するritonavirと合剤にすることにより代謝を遅らせ

血中濃度を維持できるようにした。これがパクスロビド(Paxlovid)である。

ここまでの仕事は社内の特設部隊により実行された。600の化合物、80の共結晶、構造解析による薬物の発見、そして8か月後に候補薬剤を絞り込んだ。SARSの時以来、有効な薬剤を発見はしていたものの、SARS-CoV-2という新しい感染症に対する新薬ということもありそれなりの時間を要した。全く何も準備がなければ、この何倍もの時間を要したであろう。

ファイザー社は2021年3月に第1相試験を立ち上げ、7月に第2・3相試験を開始し、2022年の早期に終了する予定だ。発症3日以内にパクスロビドを投与された389例中3例(0.8%)が入院した(死亡者はゼロ)³⁵⁹。一方、ランダムに振り分けられプラセボを投与された385名中27名(7.0%)が入院してその中で7人が死亡した。奏効率は89%である。同様に発症5日以内にパクスロビドを投与された607例中6例(1.0%)が入院した(死亡者はゼロ)。一方、ランダムに振り分けられプラセボを投与された612名中41名(6.7%)が入院してその中で10人が死亡した。奏効率は85%である。89%と85%の違いは発症後3日以内に投与する方が5日以内に投与するより効果的なのか、偶然から来るものなのかは判らない。しかし、注目すべきはプラセボ群の死亡が17人だったのに、パクスロビド群では誰も亡くなった人が居なかった点だ。

中間解析の結果、パクスロビドを発症3日以内に開始すると、入院あるいは死亡のリスクが89%減少することが確認された³⁶⁰。89%の奏効率はもちろん期待以上であるし、なかなかこれを超える薬剤はでないであろう。もちろん89%を超えなくとも、80%といった同等の奏効率を持ち低価格や副作用が少ないといったことがあれば、開発を継続する価値はあるかもしれない。しかし、一部の製薬会社は開発競争での負けを認め、現在進行形の薬物開発を途中で断念せざるを得なくなるであろう。それにパンデミックになってから3年後に新薬が承認されたとしても感染が落ち着いてしまえば日の目を見ない。De novo 新薬を開発するのであれば市場で一番乗りを目指すべきである。一番乗りを目指すには近似ウイルスで有効薬物候補のスクリーニングまで済ませておくべきである。

2. モルヌピラビル

全てのRdRp抑制剤が同じように働くわけではない。多くの場合、レムデシビルもそうだが、ウイルスがRNAを伸長する際薬物を一緒に取り込んでしまうため、途中で停止してしまう。モルヌピラビルのメカニズムは多少違う。酵素がウイルスRNAを伸長する際薬物を取り込んで伸長は止まらない。その代わりに、ウイルスがモルヌピラビルを含むRNAを鋳型として複製する際、読み取りエラーを起こす。遺伝子変異が蓄積しやがてウイルスは死亡する。このように核酸のアナロ

³⁵⁹ Pfizer antiviral slashes COVID-19 hospitalizations.

<https://www.science.org/content/article/pfizer-antiviral-slashes-covid-19-hospitalizations>

³⁶⁰ Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.

グ(N-hydroxycytidine [NHC])を用いた RdRp 抑制剤は珍しい。

モルヌピラビルはもともとエモリー大学で 2013 年にベネズエラ馬脳炎 (Venezuelan equine encephalitis [VEE]) のために開発された。パンデミックが始まり、モルヌピラビルが SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV-1 そしてインフルエンザにも有効であることが動物実験で示された。エモリー大学は 3 月に Ridgeback Biotherapeutics およびメルクと契約し、2 カ月後に国際特許を取得した。モルヌピラビルは新型コロナに合わせて改良する必要もなく、よって repurposing 薬として、2020 年 4 月第 1 相試験が開始された。メルクは第 2・3 相試験 MOVE-OUT 試験を 2020 年 10 月に開始し、2021 年 10 月にその中間解析結果を FDA と EUA に提出した。

2021 年 5 月 6 日よりヨーロッパあるいはラテン米を中心とした 20 か国、107 施設においてモルヌピラビルの第 3 相試験として二重盲検ランダム化プラセボ比較試験が開始された³⁶¹。発症 5 日以内にモルヌピラビルないしプラセボを開始し、5 日間内服を継続した。対象は新型コロナ重症化因子を 1 つ以上持つもの (60 歳以上、現在癌がある、慢性腎疾患など) で、一方 48 時間以内に入院の可能性が高い場合には除外された。目標症例数は 1550 人であったが、その半数に達した 8 月に中間解析を実施したところ、モルヌピラビル群 385 例中 28 人 (7.3%) が入院した。プラセボ群では 377 人中 53 人 (14.1%) が入院した。リスク比は 0.52³⁶²、その 95%信頼区間は 0.33-0.80, P 0.002 であった。入院死亡の予防効果は 48%である。この解析結果を受け、新規登録を打ち切ったが最終的に全部で 1443 名が登録された。モルヌピラビル群 709 例中 48 人 (6.8%) が入院、そのうち 1 人が死亡した。一方、プラセボ群では 699 人中 68 人 (9.7%) が入院し、そのうち 9 人が死亡した。リスク比は 0.70、その 95%信頼区間は 0.49-0.99, P = 0.04 であった。入院死亡の予防効果は 30%、ぎりぎり有意差がついた状況である。内服開始してから 29 日以内の入院ないし死亡をイベント発生としているが、それ以降モルヌピラビル群で 1 人、プラセボ群で 3 人の参加者が死亡している。

モルヌピラビルはウイルス RNA に取り込まれ、遺伝子変異を誘導するため、理論上ウイルスの変異・進化を加速させてしまう懸念があった。このリスクは、免疫不全患者の体内ではウイルスが長期間分裂を続けるため、あるいは中途半端な薬の使い方をすると、変異のリスクを高めかねない。メルクは、治療終了時ウイルスは検出されないの心配ないと主張したが、委員会のメンバーは納得しなかった。またモルヌピラビルはヒトの DNA にも取り込まれるため、胎児組織を含む急速に分裂する細胞の遺伝子に変異を来し得る。実際ラットの胎児に変異を来している。

3. 低分子医薬品の成功確率は極めて低い

これはまず標的の探求を行い、何千何万という化学合成物の中からスクリーニングで選んだも

³⁶¹ Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16.

³⁶² 独自に計算した。

の中からはリード化合物の最適化、ここまでの探索研究で2~3年を要する。しかしファイザーは2003年にSARSがパンデミックになった際、途中まで抗コロナウイルス薬を開発していたのだ。だから早くできた。

動物実験や毒性試験などの非臨床試験に3~5年、臨床試験に3~7年、承認・発売に1~2年かかる。臨床試験に進んだからと言って発売されるとは限らない。アメリカにおいて2020年時点で第1相試験の結果が承認されるのは全体の11%、第1相試験から第2相試験に進むのが43%、第2相試験から第3相試験に進むのが34%、第3相試験の結果で承認を受ける確率が72%である³⁶³。掛け算すると第1相試験にこぎつけた薬物でも第3相試験の結果が承認される確率は僅か10%に過ぎない。製薬会社にとって低分子医薬品の開発は時間もかかれば成功確率も低いので博打のようなものである。つまり、低分子医薬品の成功確率は極めて低い。

従来の低分子医薬品が化学合成で製造されるのに対して、バイオ医薬品は微生物や細胞を使って製造する。製造プロセスが複雑であり、低分子医薬品よりも開発費用・製造費用が高い傾向にある。また、低分子では生産スピードをコントロールすることは容易だが、細胞の増えが悪いなどといった不測の事態により予定生産量を大幅に下回ることもあり得る。しかし、バイオ医薬品は低分子医薬品より標的分子への特異性が高いことから、低分子医薬品に比べ効果が劇的であり、副作用も予見可能性が高い。

そのような理由から近年、バイオ医薬品が医薬品市場に占める割合は上昇傾向にある。特に売上額上位100位以内の医薬品に限定すると2019年時点でバイオ医薬品の割合が約半数を占める³⁶⁴。コロナ前からバイオ医薬品は医薬品分野の中でも成長領域であると目されていたが、上記のように新型コロナでそれが加速し、かつ証明された格好だ。そのためバイオ医薬品の開発は今後さらに加速するであろう。しかし、「低分子医薬品からバイオ医薬品へ」という世界の潮流の中で日本製薬企業の存在感は薄い³⁶⁵。

第7章 過去に世界を襲った感染症危機のケース

³⁶³ Fernando K, Menon S, Jansen K, Naik P, Nucci G, Roberts J, Wu SS, Dolsten M. Achieving end-to-end success in the clinic: Pfizer's learnings on R&D productivity. Drug Discov Today. 2022 Mar; 27(3): 697-704.

³⁶⁴ バイオ CMO/CDMO の強化について.

https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/pdf/011_09_00.pdf

³⁶⁵ バイオテクノロジーが拓く『ポスト第4次産業革命』

https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/shomu_ryutsu/bio/pdf/009_04_00.pdf

第1節 グローバル化、地球環境変化、そしてパンデミック

感染力が強く致死率も高い感染症がパンデミックになり、かつこれが年余に及ぶと、大勢の命が奪われるだけではなく、社会経済的にも大きな混乱を招く。2019年12月よりはじまった新型コロナのパンデミックでは世界でおよそ6億人が感染し650万人が死亡した。超過死亡モデルで計算すると、その3倍が死亡したと推定されている³⁶⁶。

しかし、人類の歴史を振り返ると新型コロナのパンデミックが最悪というわけではない。1918年から1921年の3年にわたって流行した悪名高き新型インフルエンザのパンデミック、スペイン風邪では世界で4000万から6000万人、日本で50万人の命が奪われた。また黒死病（ペスト）や天然痘が大流行した際、地域の人口が数十分の1にまで激減し、歴史を変えることすらあった。

よって今後、感染力と致死率が新型コロナ以上に高い感染症がパンデミック化する可能性も念頭に置くべきである。例えば感染力は新型コロナのオミクロン株並に強く、致死率は2003年に流行したSARSのように10%に至るようなSARS-CoV-2のパンデミック、あるいは未知の感染症：Disease Xを想定しておかなくてはならないということである。

さらにグローバル化と歩調を合わせるようにパンデミックの間隔はせばまりつつある。特に最近四半世紀が顕著だ：1999年ニパ；1999年ウエストナイル；2003年SARS；2004年H5N1高病原性鳥インフルエンザ；2012年MERS；2013年～2016年エボラ；2015年ジカ熱；2019年新型コロナ。

1918年のインフルエンザパンデミック、いわゆる悪名高きスペイン風邪以来およそ100年が経過して新型コロナが発生した。では次のパンデミックも100年後に発生するのだろうか？下記の如くグローバル化が加速する中、もっと早いペースで次のパンデミックは発生すると見るべきだ。事実、その規模は大きくなり、かつパンデミックとパンデミックの間の期間も短縮しつつある。21世紀に入り、森林伐採や農地開拓が進み、ヒトとコウモリが遭遇する機会が増え、自然環境破壊によりエコシステムが崩れ、人口、特に都市に人口が集中し人と人との接触の機会が増え、観光やビジネスを含め、国境を超えた世界の人々の往来が著しくなったことが要因であろう³⁶⁷。

³⁶⁶ 1. World Health Organization. 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>. Accessed June 13, 2022.

³⁶⁷ Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, Mulembakani P, Rubin E, Wolfe N. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, Nugent R, editors. Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17. PMID: 30212163.

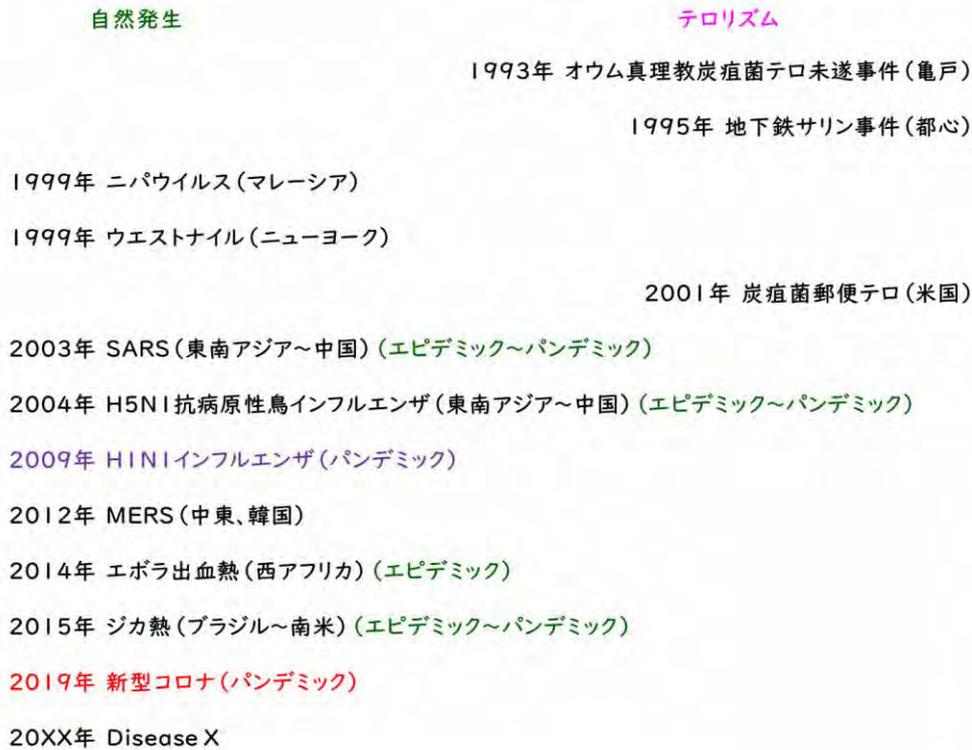


図 1. グローバル化で加速するパンデミック

第 2 節 SARS 新型コロナの元祖

1. 概要

急性呼吸窮迫症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome: 以降 SARS と略す) は 21 世紀最初のパンデミックとなった。SARS は 2002 年 11 月に中国広東省でくすぶってはいたものの、年が明け春節のタイミングに世界で暮らす中国人が香港に帰郷した。メトロポール・ホテルの宿泊者の間で感染し、潜伏期間中にウイルスは人と共に飛行機で移動しベトナム、シンガポール、カナダなど 5 大陸 26 か国に感染を拡大した。そして、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³⁶⁸。グローバル化が進んだ今日、ウイルスは感染者と共に飛行機で移動する。SARS のパンデミックは、グローバル化の負の側面として、地球のどこかで発生した新しい感染症が翌日には世界中に飛び火してパンデミックを引き起こすことも十分あり得ることを示した。

一方、グローバル化はプラスの側面も大きい。WHO が国際協力を呼びかけ SARS ウイルスのゲノ

³⁶⁸ Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2431-41.

ム解析が2週間で完了した点は注目に値する^{369 370 371}。しかし、解析結果に基づき PCR 検査は可能になったが、ワクチンや治療薬が開発されたわけではなかった。これらができる前に感染は終息してしまったのである。僅か数か月で封じ込め可能であった理由は、もちろん医療従事者や各国政府の奮闘努力も見逃せない。しかし、SARS ウイルスの感染力が思っていたほど強くなかったからである。発症後4～5日してから感染力を増し、10日してからスーパースプレッダー³⁷²となる。よって、発症してから3日以内に個室に隔離すれば封じ込めることができるはずで、実際に可能だった。人類は単にラッキーであったのだ。開発途中だったワクチンや治療薬候補を捨てずにおいた研究者達がいたから、新型コロナでもワクチンや治療薬の早期開発に繋がった。

2. 発症後4日以内に隔離されるようになると感染者数も減少に転じた

2007年9月3日から14日、ロンドンのインペリアル・カレッジで感染症疫学のセミナーが開催された。高病原性鳥インフルエンザがパンデミック化してスペイン風邪が再来するのではないかと取り沙汰されており、感染症数理モデルの基礎から勉強するため私はセミナーに参加した。感染症数理モデルの大御所ロイ・アンダーソン教授とニール・ファーガソン教授の講義を受けられるとあって、WHO や CDC のスタッフらや各国の国立研究所からの専門家も多数参加していた。

私はクラスの最後に、香港における1,122人のSARS患者のデータを使って「SARS封じ込めに有効だった対策は何であったか？」をテーマに発表した。

まず香港のSARS流行曲線を描く(図1)。2月17日からアウトブレイクがはじまり、患者発生数は3月下旬をピークにその後急速に減少した。

³⁶⁹ Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15; 348(20):1953-66.

³⁷⁰ Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003 May 30; 300(5624):1394-9.

³⁷¹ Marra MA, Jones SJ, Astell CR, et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003 May 30; 300(5624):1399-404.

³⁷² 1人で10人以上に感染させる患者。