

# HAB

# NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.27 No.1 2020 11 16

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

新型コロナウイルス感染の現況と将来の展望  
-巻頭言に代えて

東京女子医科大学名誉教授・寺岡 慧

### 2. <オピニオン>

(1) 国立国際医療研究センター・忽那 賢志

(2) 東京大学大学院・米村 滋人

(3) 一般社団法人日本 QA 研究会・平山 佳伸

### 3. <連載>

(1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から  
第2話

信州大学医学部附属病院・五十嵐 隆

(2) 学会の思い出

大塚メディカルデバイス株式会社・内藤 真策

### 4. HAB 研究機構 会員の頁

(1) Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社・伊井 雅幸

### 5. 会議議事録

### 6. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

エイチ・エー・ビー 研究機構

# HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.27 No.1 2020 11 16

## C O N T E N T S

### 1. <巻頭言>

- 新型コロナウイルス感染の現況と将来の課題  
- 巻頭言に代えて  
寺岡 慧 (東京女子医科大学名誉教授) ————— 2

### 2. <オピニオン>

- (1) 回復者血漿療法について  
忽那 賢志 (国立国際医療研究センター) ————— 24
- (2) 新型コロナウイルス感染症と医療体制の問題  
米村 滋人 (東京大学大学院) ————— 27
- (3) 新型コロナウイルス治療薬・ワクチンを迅速に  
審査・承認するために思うこと  
平山 佳伸 (一般社団法人日本QA研究会) ——— 30

### 3. <連載>

- (1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から  
第2話  
五十嵐 隆 (信州大学医学部附属病院) ————— 32
- (2) 学会の思い出話  
内藤 真策 (大塚メディカルデバイス株式会社) — 34

### 4. HAB 研究機構 会員の頁

- Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社の紹介  
伊井雅幸・高橋絵美  
(Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社) — 36

### 5. 会議議事録 ————— 39

- (1) 第46回理事・監事会議事録 (抜粋)
- (2) 第18回社員総会議事録 (抜粋)
- (3) 第4回 Central IRB 議事録 (抜粋)
- (4) 第5回 Central IRB 議事録 (抜粋)
- (5) 第6回 Central IRB 議事録 (抜粋)

### 6. お知らせ ————— 48

編集後記

## 1. <巻頭言>

### 新型コロナウイルス感染の現況と将来の課題 - 巻頭言に代えて

東京女子医科大学名誉教授

寺岡 慧



#### はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が猛威を振るっている。現在感染は世界中に拡大し、その被害はとくに移民労働者、低所得者層、ヴィジブル・マイノリティーにおいて甚大である。われわれは歴史的に感染症が人の生命のみならず、社会生活、経済活動に大きな影響を及ぼし、国家間の関係、国家のあり方、社会のあり方、その中における人としてのあり方に影響し、直接・間接に人類史に大きな影響を及ぼしてきたことを学んでいる。古くはアテナイ・スパルタ戦争、ローマ帝国の衰退、アステカ王国、インカ帝国の滅亡、オスマントルコの衰退など、感染症が国家あるいは民族の運命を決する原因、あるいは遠因となった事例は枚挙にいとまがない。

事実感染者数と死者数の増大、経済の停滞、失業者の増加、企業の倒産、医療機関の疲弊などが進行しつつある。その意味では現在の状況は第二次世界大戦以来の世界的危機と言っても過言ではない。わが国においては社会インフラの弱点、情報システムの欠陥、危機管理の脆弱性、政策決定の問題点、国と地方の関係のあり方、行政のあり方、保健・医療政策の問題点などが露呈された。

感染症対策の基本は早期診断・早期隔離・

療養とこれによる感染の伝播の抑止、重症化の防止、致死率の最少化である。感染を契機として、あるいはその対応を巡って国家間の分断、人種間の分断、社会の分断、階層間の分断が進行しつつあるが、今こそ感染の抑止は人類共通の課題であるという原点に立ち帰るべきであると考えている。

#### 1. 感染の現況

COVID-19は中国河北省武漢で発生し、次いで東アジア、中東、欧州、ロシア、米大陸に拡大し、世界の感染者数は3,000万人、死者は90万人を越えている。現在は米大陸、インドがエピセンター化しているが、アフリカ大陸でも増加しつつあり、いったん収束しつつあった欧州、アジア、オーストラリアでも再拡大の様相を呈しつつある。

わが国においては1月に最初の患者が報告され、2月初旬にダイヤモンド・プリンセス号における集団感染、次いで3月の集団発生のおこなった小さな波、続いて3月下旬から4月にかけての全国的蔓延、その後5月中旬以降いったん収束しかけたに見えたが、6月に入って徐々に増加し、7月以降再び全国的に拡大しつつある。

#### 2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）

##### (1) 新型コロナウイルスの特徴



新型コロナウイルスは、4種の季節性風邪ウイルス、SARS コロナウイルス (SARS-CoV)、MERS コロナウイルス (MERS-CoV) に加えて、ヒトに感染する7番目のコロナウイルスであり、SARS-CoV-2と命名された。SARS-CoV-2は直径100～160 nmの球形粒子である。1本鎖のプラス鎖RNAウイルス(ss(+))RNA)で、約29,900個の塩基で、スパイク(S)蛋白、エンベロップ(E)蛋白、膜(M)蛋白、ヌクレオカプシド(N)蛋白をコードし、SARS-CoVと79.5%の相同性が存在する。

## (2) ウイルスゲノム系統樹解析

ウイルスは絶えず変異してゲノムの塩基配列はランダムに変化するが、この遺伝子変異を解析することで系統樹を作成することができる。感染者の遺伝子変異を解読し、遺伝子変異を追跡することで感染の伝播経路を推定することが可能である。

ウイルスゲノムの遺伝子解析により3月の小さな波は武漢型(SおよびL系統)、4月の大きな波は欧州型(G系統)とされ、このたびの拡大のウイルスゲノムの解析の結果G系統からさらに6塩基変異したものとされている。G系統とはL系統からG系統とV系統に分かれ、さらにG系統からGH型、GR型に分かれたとされており、G系統はスパイク蛋白のアミノ酸配列が変化(S-D614G)したもので、感染力は高いが病原性は若干低いとの指摘もあるが、詳細は不明である。ssRNAは組換え率は非常に高く変異を起こしやすく(24.1塩基変異/ゲノム/年)、RNA配列が変化するとコードされたアミノ酸配列も変化し、抗原性の変化が今後のワクチン開発においても懸念されている。

## 3. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

SARS-CoV-2は鼻腔・口腔粘膜、気道上皮、腸管上皮、血管内皮細胞などのACE(アンギオテンシン変換酵素)2を受容体として細胞内に侵入し、細胞質内で脱殻してウイルスゲノムを放出した後にRNAの複製、ウイルス蛋白の合成の後ウイルス粒子を形成、細胞外に出芽・放出される。受容体への結合、細胞内への侵入、脱殻には蛋白分解酵素が不可欠である。

CD4<sup>+</sup>細胞の受容体はCD147(Basigin, EMMPRIN)とされ、感染例ではリンパ球数の減少、とくにCD4<sup>+</sup>細胞を含むリンパ球の減少が認められる。スパイク(S)蛋白の合成コンストラクトを用いたbinding assayではCD147との結合は認められなかったとして、SARS-CoV-2の受容体としてのCD147を否定する見解もあるが、CD4<sup>+</sup>細胞にはACE2の発現が極めて少ないこと、S蛋白とCD147の結合を証明するデータもあること、ACE2だけではSARS-CoV-2に対する宿主の多彩な生体反応を説明できないこと、抗CD147抗体がウイルスの細胞侵入を阻害することなどから、CD147を受容体とする見解もある。多くのウイルスの検討からS蛋白とCD147との結合は感染細胞のプログラミングを変化させ、感染細胞の過剰活性化、消耗、細胞死に至り、過剰なサイトカイン放出、Tリンパ球減少などを説明しうる。

当初は重症化すると特徴的な肺炎を引き起こすため、新型コロナウイルス関連肺炎と呼ばれた。胸部CTで末梢性のすりガラス様所見を特徴とし、初期症状は軽微であっても急速に酸素化能が低下し、人工呼吸器さらにはECMOによる補助を必要とすることもある。肺炎はウイルス自体のcytopathic

effect よりも、過剰に産生されるサイトカインによる組織傷害によるものとされている。早期に肺の線維化が起こることが指摘されており、CD147 と結合した galectin-3 による線維芽細胞の活性化、コラーゲン産生の関与が推定されている。肺毛細血管周囲のマクロファージ (Lyve1<sup>hi</sup>MHCII<sup>lo</sup>) の減少により肺線維化が増強されるとの説もあり、感染による肺マクロファージの減少が肺線維化に関与している可能性、マクロファージによる ROS 産生が Akt1/Mitophagy を介して TGF- $\beta$ 1 を産生する可能性も指摘されている。

その後全身血管の血栓性病変が認められ、血管内皮上に ACE2 が発現しているため、血管内皮傷害から全身性あるいは局所性の血栓症を起こすことが判明した。また CD147 は血小板糖蛋白 GPVI と結合し、血小板の凝集能を高め、血栓形成を促進する。これらの血栓形成に NETs (neutrophil extra-cellular trapping) が関与しているとの指摘もある (immuno-thrombosis)。ACE2 は心臓、肝臓、腎臓にも発現しており、SARS-CoV-2 感染によりこれらの臓器障害が引き起こされ、微小循環障害も相俟って最終的には多臓器不全に至ることもあり、改めて COVID-19 と命名された。

感染者の 80% 前後は無症状か軽症であり 2 週間程度で回復するが、残りの約 20% が重症化し、重症肺炎等を合併するとされてきた。また高齢者や高血圧、呼吸器疾患、心・循環器系疾患、糖尿病などの基礎疾患を有する患者で重症化する危険性が高いとされている。初期症状としては発熱、倦怠感、咳嗽が最も多く、次いで味覚・嗅覚障害、食思不振、筋肉痛、呼吸困難、喀痰、咽頭痛、下痢、悪心・嘔吐、眩暈、頭痛、腹痛があ

げられる。

致死率は 10 歳未満で 0%、10～49 歳 0～0.4%、50～59 歳 1.0～1.3%、60～69 歳 3.5～3.6%、70～79 歳 8～12.8%、80 歳以上 14.8～20.2% と高齢者で高い。

#### 4. 重症化・死亡リスク因子

COVID-19 は重症化すると死亡率が高く、重症化の防止が極めて重要である。単変量解析で院内死亡リスク上昇と関係していた因子は、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、加齢、リンパ球減少、白血球減少、ALT 高値、LDH 高値、CK 高値、高感度心筋トロポニン I (hs-TnI) 高値、D ダイマー高値、血清フェリチン高値、Cr 高値、プロカルシトニン高値、IL-6 高値、プロトロンビン時間延長などであり、初期段階における予後危険因子としては、高齢、SOFA スコア高値、D ダイマー 1  $\mu$ g/mL 以上であったとされている。

生存例ではリンパ球数が有意に多く、発症から 7 日目以後に回復に向かうが、死亡例ではリンパ球数が減少し続け、とくに重症患者のリンパ球数は 1000/mL 以下であったとされている。D ダイマー、hs-TnI、血清フェリチン、LDH、IL-6 値は、生存例よりも非生存例で高値を示し、重症化と共にさらに検査値が上昇したとされている。

院内死亡率と関係していた因子は、高齢 (1 歳上昇当たりのオッズ比は 1.10)、入院時の SOFA スコアが高値 (オッズ比 5.65)、入院時の D ダイマーが 1  $\mu$ g/mL を超える場合 (オッズ比 18.42) だった。また TnT 高値では死亡率 59.6%、正常域では 8.9% であり、心筋炎など心筋傷害がある場合に死亡率は有意に高いとされている。さらにフェリチンの平均値は死亡群で 1297.6 ng/mL、生存群で 614.0 ng/mL (P < 0.001) であ

り死亡リスク因子として有用と考えられた。

重症化してICUに入室した患者ではIL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP-10 (CXCL10)、MCP-1 (CCL2)、MIP-1 $\alpha$  (CCL3)、およびTNF- $\alpha$ の血漿レベルが高く、またIL-6値は死亡群11.4 ng/mL、生存群6.8 ng/mL (P < 0.001)であったとされている。

さらにウイルス量が死亡リスク上昇に関与しており、ウイルス量 (log<sub>10</sub> コピー数/mL) が1上昇する毎に死亡リスクが7%上昇し、log<sub>10</sub> コピー数/mL が5.6以上では、それ未満と比較して生存の可能性が有意に低いことが示された (P = 0.0003) (Pujadas et al, Lancet Resp Med 2020)。ゲノムワイド関連分析 (GWAS) では、重症化は3p21.31と血液型の遺伝子座である9q34.2遺伝子座の変異と関連しており、A型は他の血液型に比べ重症化リスクが1.45倍高く、O型は重症化リスクが0.65倍低いと報告されている (Ellinghaus et al, NEJM 2020)。

## 5. 細胞への侵入と増殖

スパイク (S) 蛋白は、蛋白分解酵素であるfurin (PACE) によってS1サブユニット (最外層の球系部分) とS2サブユニット (エンベロープに固定された膜貫通性の棒状部分) に開裂され、S1サブユニットはACE2に結合し、S2サブユニットはTMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) で切断されて活性化し、ウイルス膜と細胞膜の融合によるエンドサイトーシスによってウイルス粒子はエンドゾーム内に取り込まれる。エンドゾームにより輸送されたウイルス粒子は、エンドゾーム内のcathepsin Lによるエンベロープとエンドゾーム膜との融合の

結果、ウイルスゲノムRNAは細胞質内に放出され、ウイルスRNA複製とウイルス蛋白合成が行われる。複製されたウイルスゲノムとウイルス蛋白はウイルス様粒子を形成し、細胞の脂質二重層をエンベロープとして細胞外へ出芽・放出される。

ウイルスは宿主細胞内のエネルギー産生機構および蛋白合成機構を利用して増殖するため、細胞外では増殖できない。宿主の細胞内では一般に12時間で10<sup>6</sup>倍に増殖するとされているが、感染後約5日前後でウイルス量は最大となり、感染力もこの時期がもっとも強い。その後徐々にウイルス量は減少し、PCR検査では14～21日で陰性となり、診断から陰性となるまでの期間の中央値は無症状者で17.0日、有症状者で19.5日とされている。発症1～2日前から感染力があるとされ、発症日で最大となり発症後10日前後で感染力を失うとされている。

## 6. SARS-CoV-2と免疫応答

細胞に侵入したウイルスのssRNAはToll様受容体 (TLR)-7, 8などのPRRs (pattern recognition receptors) によって認識され、1型IFN等の炎症性サイトカインが産生される。インターフェロン (IFN) によりIFN誘導性遺伝子群が発現し、ウイルス抑制に関与する。さらにIFNは樹状細胞の成熟、T細胞の活性化を誘導する。このようにしてまず自然免疫、次いで獲得免疫による免疫応答が惹起される。ウイルスは種々の方法で宿主の免疫応答から逃避する機構を持っており、上記の過程は宿主の免疫応答とウイルスの免疫逃避との攻防の過程である。

具体的にはウイルスゲノムRNAがTLR-7, 8によって認識され、MyD88/IRAKs/TRAF6経路を介してNF- $\kappa$ Bが核内移行し、



種々のサイトカイン、ケモカイン遺伝子群の転写が開始される。pDC (plasmacytoid DC) においては MyD88/TRAF6/IRF-7 複合体の IRF-7 がリン酸化されて核内移行し、1 型 IFN 遺伝子の転写が開始される。I 型 IFN は MHC 分子発現、抗原提示 (クロスプレゼンテーション) 増強、樹状細胞の成熟を促進し、ウイルス特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞、CD8<sup>+</sup>T 細胞の活性化を誘導する。

CD4<sup>+</sup> 細胞の Th 細胞への分化と増殖により、B 細胞の形質細胞への分化と増殖、ウイルス特異的抗体が産生される。SARS-CoV-2 では IgM 抗体の検出率は低く (発症 7~8 日後で 10%、13 日以降で 59.4%)、IgG 抗体の検出率は発症 7~8 日後で 25.0%、13 日以降では 96.9%、19 日後で 100% に達する。ウイルス S 蛋白に対する IgG 抗体は中和抗体であり、N 蛋白に対する抗体は抗体依存性感染増強 (AED) に関与するとの指摘もあるが、抗 N 蛋白抗体がゲノム RNA の合成を抑制するというデータもあり今後の検討が必要である。

ウイルス感染細胞は CD8<sup>+</sup>T 細胞が分化した Tc 細胞により apoptosis が誘導され (CTL)、遊離ウイルスは中和抗体によって補足・排除され、この過程によって患者は回復に向かう。このウイルスと感染細胞の排除が不十分な場合は、ウイルスはさらに増殖を続け重症化するに至る。SARS-CoV-2 の場合上記の過程は、実際にはウイルス感染に対する免疫応答の活性化と、他方では T 細胞の消耗、マクロファージと NK 細胞の機能障害が複雑に交錯した状況で進行すると考えられる。一般にウイルス感染症の重症度は体内で増殖したウイルス量に相関するとされている。なお SARS-CoV-2 特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞、CD8<sup>+</sup>T 細胞、IgG 抗体は、他

のコロナウイルスと交叉反応を示すことが指摘されている。

## 7. サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome, CRS)

特徴的な初期肺炎像は、SARS-CoV-2 の ssRNA を認識した肺胞マクロファージがサイトカインを産生し、血管透過性亢進による間質への滲出によるものと考えられ、肺胞膜と毛細血管基底膜間の距離が拡大すると、O<sub>2</sub> は CO<sub>2</sub> に較べて拡散能が低いいため低酸素血症が引き起こされる。

重症例では IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、さらに IL-7、G-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\alpha$  などのサイトカインの血中濃度が上昇しており、特に IL-6 シグナルの増幅が重症化に関与している可能性が指摘されている。

サイトカイン産生についてはウイルスの ssRNA あるいはその断片が pDC、B 細胞の TLR-7、mDC (myeloid DC)、単球の TLR-8 などの PRRs により認識され、MYD88 を介して NF- $\kappa$ B が活性化されて TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12 など種々のサイトカインが産生される。細胞質内の RIG-I 受容体の関与も指摘されているが、RIG-I 受容体は dsRNA を認識するため、その関与は否定的である。他方、死細胞から放出された MIF、HMGB1 などの DAMPs (damage-associated molecular patterns) が PRRs によって認識されサイトカインが産生される可能性もあるが、詳細は不明である。細胞外に放出された MIF (macrophage migration inhibitory factor) はサイトカイン・ネットワークを作動する initiator であり、マクロファージを炎症局所に留め、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  産生を増強し、致死率を高めることが知られている。

いわゆるサイトカイン・ストームの機序

については、蛋白分解酵素である ADAM17 の活性化による膜型 TNF- $\alpha$ 、IL-6 受容体 (IL-6R) の shedding、可溶性 TNF- $\alpha$  と可溶性 IL-6R (sIL-6R) の放出、IL-6/sIL-6R 複合体の形成、次いで sIL-6R 複合体と gp130 の会合を介して JAK/STAT 経路、MAP キナーゼ経路の活性化が惹起され、IL-6 増幅回路 (IL-6 amplifier) が作動して、非免疫細胞も巻き込んだ全身性の連鎖的なサイトカインの過剰産生に至るモデルが提唱されている。GM-CSF がその受容体との結合により、IL-6 産生を活性化すると指摘もあるが、いずれにせよ IL-6 を起点とし NF- $\kappa$ B 経路と JAK/STAT3 経路の同時活性化を介したサイトカイン・ネットワークの連鎖的増幅がサイトカイン・ストームの原因になっている可能性が高いと考えられる。

重症化の原因がサイトカイン過剰産生による組織傷害、血管内皮傷害とすれば、このサイトカイン過剰産生を起こす症例とそこに至らない症例との違いは何なのであろうか？ CTL や NK 細胞により細胞死に陥った死細胞から放出される HMGB-1、HSPs、S100A9 (MRP-14) などの DAMPs (damage-associated molecular patterns) を認識し活性化したマクロファージによってサイトカイン過剰放出が起こるという指摘、また COVID-19 に特徴的なリンパ球減少と CTL 活性の低下のため、ウイルス感染細胞の排除が充分になされないことにより、過剰な反応が持続するという指摘などがあり、いずれにせよ多量のウイルス感染細胞がそのトリガーになっているものと推察される。

## 8. 不顕性感染 (無症状病原体保有者)

ダイヤモンド・プリンセス号、仏空母シャ

ルル・ド・ゴール、米空母セオドア・ルーズベルト号、アイスランド国内調査では不顕性感染者は約 50%とされ、中国のデータでは 86%が不顕性感染と報告されている (不顕性感染者の感染力は有症状者の 55%、Li et al, Science 2020)。これらのデータからは実際の感染者数は報告数の 2~6 倍と推定される。

実効再生産数等、種々の数理モデルにはこれらの不顕性感染者が含まれておらず、その解釈にはこの点を考慮する必要がある。また 5 月以降、見かけ上はいったん収束しつつあったかに見えたが、潜在的には不顕性感染者からの市中感染がウイルゲノムの変異を伴いつつ徐々に拡大し、これが一気に顕在化して 6 月以降の感染の再拡大に至ったと考えられる。不顕性感染者の把握には幅広い疫学調査が必要であるが、わが国ではこれらの不顕性感染者からの伝播に対する対策はほとんどなされておらず、さらなる市中感染の拡大が懸念される。

## 9. 検査法

検査法については代表的なものとして RT-PCR 法、LAMP 法、抗原検査法、抗体検査法などがある。

(1) PCR (polymerase chain reaction) 法は検体から DNA を抽出し、変性 (DNA 鎖一重化) →プライマーとの結合 (アニーリング) →DNA ポリメラーゼによる増幅 (伸長反応) のサイクルを繰り返して増幅産物を検出する方法である。サイクル数は 25~40 回に設定され、 $2^{25}$ ~ $2^{40}$  倍に増幅される。41 回以上繰り返しても検出されない場合陰性とされる (Ct 値 (cycle threshold value、閾値到達サイクル数) > 40)。サイクル数



が 45 回を超えると非特異的増幅産物を生じ、疑陽性と判定される可能性がある。

SARS-CoV-2 の場合は一本鎖 RNA であるため、検体（鼻咽腔ぬぐい液、唾液、喀痰）中の RNA を逆転写酵素で DNA に変換して増幅・検出する（RT-PCR）。検出限界は RNA10 コピー /mL であり、原理的には感度（真陽性率）、特異度（真陰性率）とも非常に高い。一般的に感度 70%、特異度 99%とされているが、これはむしろ PCR 検査自体の精度というよりも、検査の時期（感染から 5 日間は検出率は低い）、検体の種類および採取方法等に関連していると考えられる。検査に要する時間は 4～6 時間とされるが、最近ではさらに短時間で結果が得られる方法が開発されている。

中国武漢市での 990 万件 /10 日間の検査で陽性者 300 人（陽性率 0.0031%）、オーストラリアでの 757,795 件（5 月 23 日～6 月 18 日）の検査で陽性者は 289 人（陽性率 0.038%）であり、陽性者は真の陽性者と疑陽性を含むため、実際には疑陽性率は 0.038～0.0031%以下と推定される。従来の特異度 99%と仮定すると、偽陽性者は陽性者の 1/100 と推定され、実際の擬陽性率は 0.00038～0.000031%と推定される。

(2) LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法はウイルスゲノムの配列から 6 箇所の領域を選んで 4 種のプライマーを用いて標的 DNA を増幅して検出する方法である。鎖置換型 DNA ポリメラーゼにより一定の反応温度で反応を行うため、逆転写酵素による RNA の DNA への変換から等温、1 ステップで増幅することができる。検出の判定は、伸長反応の過程で生じるピロリン酸マグネシウムの白濁・沈殿の有無で行

い、約 35 分で結果が得られる。検出限界は RNA50～100 コピー /mL とされ、PCR 検査との陽性一致率(感度)は 93.8%(30/32)、陰性一致率(特異度)は 100%(44/44)と非常に高い。またウイルスゲノム 15 コピー / 反応付近以上では感度(真陽性率)は 100%(27/27)という報告もある。

(3) 抗原検査は、ウイルスのヌクレオカプシドに対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを作成し、この抗体を用いたイムノクロマトグラフィー法、酵素抗体法などより検出する。イムノクロマトグラフィー法による簡易抗原検査キットでは 15～30 分で結果が判定できるが、陽性一致率を 100%とするには  $10^{10}$  コピー /mL 以上が必要であり、 $10^5$  コピー /mL では検出率は 50%に低下するとされている。しかし使用される抗体は新型コロナウイルスに特異的な抗体であり、他のコロナウイルスとの交叉反応は認められず特異度は高い。感度が若干低いため、発症から 1 日の場合と 10 日目以降の検査では、陰性の場合 PCR 検査による確定診断が必要であるが、ウイルス量が多い発症から 2～9 日目の場合、抗原検査だけで確定診断となる。

(4) 抗体検査は種々のキットが開発されているが、COVID-19 では IgM 抗体の検出率が低く（発症 7～8 日後で 10%、13 日以降で 59.4%）、感染の早期診断には用いられない。抗 IgG 抗体の検出率は発症 7～8 日後で 25.0%、13 日以降では 96.9%と高く、感染の既往の確認には有用であるが、他のコロナウイルスに対する交叉反応が指摘されている。

さらに最近では SmartAmp 法、SATIC 法

などが開発されている。

## 10. 薬物治療

新規薬剤の開発には長期間を要するが、COVID-19 対策には迅速さが求められ、そのため既存の薬剤から治療薬を探す、いわゆるドラッグ・リポジショニングが行われている。SARS-CoV-2 の宿主への感染の過程は、①宿主細胞への吸着と侵入、②ウイルスゲノム RNA の複製とウイルス蛋白の合成、③ウイルス様粒子の形成、④ウイルス粒子の出芽と放出であり、現在これらに対し、①細胞内侵入阻害、②エンドサイトーシス阻害、③ウイルスの複製阻害、④ウイルスアセンブリー機構阻害、さらに宿主側の病態に対して⑤サイトカイン放出阻害、⑥血管内凝固制御、⑦回復期血漿輸注などが検討されている。

既存の抗ウイルス薬の SARS-CoV-2 に対する効果については、VeroE6 細胞を用いた *in vitro* の実験で %inhibition は remdesivir > chloroquine > nitazoxanide > favipiravir > penciclovir > ribavirin > nafamostat の順に良好であったが、nitazoxanide は %cytotoxicity が最も強く、高濃度で favipiravir > remdesivir > penciclovir > ribavirin の順に強く、chloroquine ではすべての濃度領域で細胞毒性は認められなかったと報告されている (Wang et al, Cell Research 2020)。

### (1) ウイルスゲノム複製・ウイルス粒子形成阻害

remdesivir は RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) を阻害し、ウイルスゲノム RNA 複製を阻害する。エボラ出血熱に対して開発され、コンゴにおける compassionate use

では生存率の改善は統計学的に認められなかったが、ウイルス自体は数日以内に消失している。COVID-19 では臨床的に有用性が認められ、わが国では本年 5 月 7 日特例承認された。

favipiravir (アビガン) も RdRp を選択的に阻害することによりウイルスゲノム RNA の複製を阻害する。インフルエンザ治療薬として開発され、2014 年に条件つき (他の抗インフルエンザウイルス薬が無効な場合に限定) で承認された。種々の副作用があるが、中でも動物実験で初期胚の致死あるいは催奇形性が認められているため妊娠を望む女性への投与は慎重に行うべきとされている。観察研究では多くの臨床的有効性を示すデータが報告されているが、現時点では保険収載されていない。

抗 HIV 薬の tenofovir/emtricitabine (ツルバダ) は逆転写酵素阻害薬である。HIV の複製には、ゲノム RNA を DNA に逆転写し、インテグラーゼによる宿主 DNA への組み込みが必要であるが、この逆転写を阻害することによりウイルスゲノムの複製を阻害する。COVID-19 に対する効果が期待されたが、SARS-CoV-2 は逆転写酵素を持たないためその効果を疑問視する指摘もある。

lopinavir/ritonavir (カレトラ) も抗 HIV 薬として開発され、lopinavir はプロテアーゼ阻害薬である。HIV は自身のプロテアーゼによって Gag-Pol 蛋白を切断し、転写・翻訳を経て HIV の複合蛋白が産生され、最終的に感染力を持つ HIV の機能的蛋白が形成される。lopinavir はこの過程を阻害する。ritonavir は CYP3A4 を阻害し、lopinavir の血中濃度を上昇 (ブースター) させるために合剤として使用されている。ただし COVID-19 に対して WHO の主導で世界各

国の協力のもとに行われている Solidarity Trial において本薬は除外された。

SARS-CoV-2 を制圧する上で、ウイルス蛋白の翻訳と複製に不可欠の 3-chymotrypsin-like protease、papain-like protease は有望な標的と考えられ、アルカロイドやテルペノイドの中から *in silico* で多くの候補薬が挙げられている (10-hydroxyusambarensine、cryptoquindoline、6-oxoisoiguesterin、cryptospirolepine、isoiguesterin など)。

ribavirin (レベトール、コペガス、マイラン) は、イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) 阻害、RdRp 阻害等によりウイルス RNA の複製を阻害する。わが国では 2001 年 IFN $\alpha$ -2b との併用により C 型慢性肝炎の治療薬として承認された。作用機序については上記の他に、ウイルス由来 RNA ポリメラーゼ阻害、ウイルスゲノム変異誘発によるエラーカタストロフ致死などが提唱されている。また rivabirin はラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱などのウイルス性出血熱にも効果が認められているが、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、デング熱に対しては無効とされている。

MAPK/ERK シグナルはウイルス複製に不可欠であり、ERK1、ERK2 は HIV の感染性を強め、MERS-CoV 感染は MEK1/2 阻害薬である抗悪性腫瘍薬 trametinib、selumetinib によって抑制されることが知られている。さらに ERK1、ERK2 シグナルはサイトカイン産生を促進することから、これらの阻害は病態の改善にも効果を発揮する可能性が指摘されている。formyl peptide receptor 2 (FPR2) も ERK stimulator であり、その阻害は A 型、B 型インフルエンザウイルス (IAV、IBV) の複製を阻害し、実験的には IAV 感染マウスの生存率を改善するこ

とが知られており、さらに他のウイルスについてもその効果が期待されている。

cyclin-dependent kinases (CDKs) もウイルスゲノム複製に関与しており、palbociclib (CDK4/6 阻害薬)、dinaciclib (CDK1/2/5/9 阻害薬)、seliciclib (CDK2/5 阻害薬)、alvocidib (CDK9 阻害薬)、PHA-690509 (CDK2 阻害薬) などの抗ウイルス効果が期待されている。

## (2) 細胞膜への結合・細胞内侵入阻害

### ①細胞膜への結合・膜融合阻害 (プロテアーゼ阻害薬)

SARS-CoV-2 が細胞に侵入するためには、プロテアーゼである furin によるスパイク (S) 蛋白の S1 と S2 サブユニットへの分解、次いで S1 と ACE2 との結合、セリンプロテアーゼである TMPRSS2 による S2 の切断と細胞膜との膜融合が必要である。セリンプロテアーゼ阻害薬である nafamostat mesylate によりこの過程が阻害されることが示されている。同じくセリンプロテアーゼ阻害薬で経口薬である camostat mesylate の治療への応用も検討されている。

抗 ACE2 抗体は SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 と S 蛋白との結合を阻害し、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻害するとして、その効果が期待されている。CD147 は SARS-CoV-2 の CD4<sup>+</sup> 細胞における受容体とされているが、ヒト化抗 CD147 単抗体 (meplazumab) が S 蛋白と CD147 との結合を阻害し、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻害するとされている。

ウイルスの細胞内侵入にはウイルス外殻と細胞膜との膜融合が必要であり、細胞膜脂質二重層のコレステロール組成比が重要であり、これが低下するとウイルスは細胞内



に侵入できない。これについては後述する。

### ②エンドサイトーシス・細胞質内輸送抑制

AAK1 (AP2-associated protein kinase 1) は膜受容体との相互作用でクラスリンをリクルートし、クラスリン依存性エンドサイトーシス (Receptor-mediated endocytosis, RME) を促進する。抗 AAK1 抗体はこの RME の過程を阻害することで治療効果が期待される。エンドゾームから発信される Ras-PI3K シグナルは RME を促進するとされ、Ras-PI3K シグナル阻害は RME を抑制する。LP-922761 は選択的かつ強力に AAK1 を阻害し RME を阻害する。LP-922761 は BMP-2-inducible protein kinase を阻害するが、cyclin G-associated kinase (GAK) は阻害しない。

AAK1 を阻害する薬剤として人工知能 (Benevolent AI) を用いて *in silico* で検索され、関節リウマチ治療薬である JAK1/JAK2 阻害薬 baricitinib (オルミエント)、ruxolitinib (ジャカフィ)、抗悪性腫瘍薬であるキナーゼ阻害薬 sunitinib、erlotinib などが候補として挙げられたが、現時点では sunitinib、erlotinib はその副作用のため候補から外れている。上記のキナーゼ阻害薬は AAK1 阻害に加えてウイルスの細胞内輸送に関わる GAK を阻害し抗ウイルス効果を発揮するとされている。

EGFR シグナルはウイルスの細胞内侵入後、F-actin の制御によりウイルスゲノムの核内輸送に関与するが、erlotinib、gefitinib、lapatinib は上記の過程を制御することによって抗ウイルス効果を発揮することが認められている。

抗寄生虫薬 ivermectin は放線菌が生成するアベルメクチンの化学誘導体であり、

広範な抗ウイルス効果が認められている。SARS-CoV-2 については実験的に 24 時間でウイルス RNA が 93% 減少、ウイルス粒子が 99.8% 減少、48 時間でウイルス構成産物が効果的に消失したと報告されている。その機序として核内輸送に関わるインポートン (IMP $\alpha$ / $\beta$ 1) の阻害が提唱されている。海外での観察研究では対照群と比して総死亡率 (1.4% vs 8.5%)、人工呼吸中の患者死亡率 (7.3% vs 21.3%) が低かったと報告されている (Caly et al, Antiviral Research 2020) が、今後更なる検討が必要であろう。

### ③エンドゾーム内ウイルスゲノムの細胞質内放出阻害

エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた SARS-CoV-2 が、ウイルスゲノムを細胞質内に放出するには cathepsin による S 蛋白の分解が必要である。抗 cathepsin B 抗体およびいくつかのカテプシン阻害薬の効果が検討されている。

多発性骨髄腫治療薬であるプロテアゾーム阻害薬 carfilzomib は強いキモトリプシン様活性を示し、カテプシン阻害薬と同様の効果が検討されている。histone deacetylase (HDAC) 阻害薬 vorinostat あるいは entinostat との併用により相乗効果が認められている。

ウイルスゲノムの細胞質内放出にはウイルス外殻とエンドゾーム膜との融合が必要であり、エンドゾーム膜におけるコレステロール組成比が重要であり、これが低下するとウイルスゲノムは細胞質内に放出されない。これについては後述する。

### (3) アセンブリー機構阻害 (ウイルス粒子形成阻害)

宿主細胞内に侵入したウイルス RNA は複製され、同時にウイルス蛋白が合成されて、共に選択的に会合し（アセンブリー）、ウイルス様粒子を形成し、細胞外に放出される（出芽）。

SARS-CoV-2 ゲノムの保存領域 2ヶ所（RdRp 遺伝子、ヌクレオカプシド(N) 遺伝子）を標的とする Cas13d-crRNA（PAC-MAN：Prophylactic Antiviral CRISPR in huMAN cells）が開発され、ウイルスゲノム RNA、ウイルス mRNAs、プラス鎖ゲノム RNA を分解し、ウイルス様粒子形成の各段階でその形成を阻害することが確認された。ウイルス S 蛋白遺伝子を標的とする CRISPR-Cas13d も開発されている。

baricitinib、sunitinib、erlotinib などアセンブリー機構を阻害する可能性が検討されている。PD-1 阻害薬 camrelizumab、JAK2 阻害薬 fedratinib の効果も検討されているが、詳細は不明である。

#### (4) ウイルス粒子出芽・放出阻害

brefeldin A はウイルス粒子の小胞輸送を阻害し、エンドゾームの凝集を起こすことにより、ウイルス様粒子の成熟、細胞外への放出を抑制する。ただし MHC クラス I 分子 / ウイルス抗原ペプチドの細胞表面への輸送も阻害されるため、抗原提示も抑制される。

転写されたプラス鎖の RNA、ウイルス蛋白はウイルス様粒子を形成し、脂質二重膜に内包され、モーター蛋白によってアクチン繊維・微小管などの細胞骨格蛋白上を移動して細胞膜と融合し、細胞から放出される。この小胞輸送にアクチン、チューブリン、分子モーター蛋白であるダイニン、キネシン、およびミオシン細胞骨格構成成分が必須とされている。微小管阻害剤である

nocodazole は  $\alpha\beta$ -チューブリン・ダイマーに結合し、微小管重合を妨げ、脱重合を促進することにより、ウイルス粒子の輸送を阻害する。また Rab11A、KIF13A 阻害によっても上記のモーター機能が阻害され、ウイルス粒子の出芽・放出が抑制されると考えられている。

チューブリンの脱アセチル化に関わる HDAC6 はウイルス粒子の出芽・放出を抑制し、逆に tubacin による HDAC6 阻害はウイルスの出芽・放出を促進させるとされ、HDAC6 はウイルス粒子の出芽・放出に関わる重要な標的となりうる。膜融合の前段階の膜デザリング反応に必須である Rab GTPase も小胞輸送阻害の標的分子として検討されている。

さらに細胞膜のコレステロール組成比の低下は、膜融合を抑制し、ウイルスの細胞内侵入、ウイルスゲノムの細胞質内放出を抑制するが、annexin A6 (AnxA6) はゴルジ体、細胞膜のコレステロール組成比を低下させ、感染細胞からのウイルス粒子の放出を抑制する。コレステロール降下薬である gemfibrozil、lovastatin も同様の効果を有するとされている。

#### (5) サイトカイン阻害薬

COVID-19 の病態は現時点では、SARS-CoV-2 の宿主の感染細胞内での増殖とそれに対する宿主のサイトカイン放出反応によるものと考えられており、したがって治療の根幹はウイルス増殖抑制とサイトカイン放出抑制にあると言える。

サイトカイン放出抑制には種々の薬剤が検討されている。tocilizumab（アクテムラ）は IL-6R に対するヒト化モノクローナル抗体であり、2005 年キャスルマン病の治

療薬として、次いで2008年関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎の治療薬として承認された。いわゆるサイトカイン・ストームの中心的存在であるIL-6Rと特異的に結合してIL-6のシグナル伝達を阻害する。観察研究では、本薬をIL-6値が上昇している重症患者に投与してめざましい症状改善効果が得られたとする報告もある (Fu et al, J Translational Med 2020)。

完全ヒト化抗IL-6R抗体であるsarilumab (ケブザラ) は2017年関節リウマチ治療薬として承認された。IL-6受容体に結合してIL-6のシグナル伝達を阻害する。COVID-19に対する第三相臨床試験ではtocilizumab、sarilumabとも主要評価項目を達成できず、現時点ではその治療薬として認可されていない。

同じ抗体薬としてTNF阻害薬であるinfliximab (レミケード)、etanercept (エンブレル)、adalimumab (ヒュミラ)、golimumab (シンポニー) もCOVID-19治療薬の候補として検討されている。顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) 受容体 $\alpha$ のモノクローナル抗体 mavrilimumab についてもその効果が検討されている。

anakinra (キネレット) はリコンビナントIL-1受容体アンタゴニスト (rIL-1Ra) でIL-1を競合的に阻害し、米国では関節リウマチ治療薬として承認されているがわが国では承認されていない。海外では仏、ギリシャ、伊、米、ベルギー、英などの国際共同試験でCOVID-19に対する臨床試験が行われ、サイトカイン放出症候群、マクロファージ活性化症候群、二次性血球貪食症候群に対する効果が認められている。特筆すべきは重篤なCOVID-19における死亡率が大幅に改善していることである (25% vs

73%)。

IL-1受容体アンタゴニスト (IL-1Ra、IL-1ra) は、単球、マクロファージからIL-1とともに産生され、IL-1のIL-1Rへの結合を競合的に阻害する。タイプII受容体 (IL-1RII) は細胞内ドメインをほぼ欠損しておりシグナル伝達には関与しないため、IL-1とタイプI受容体 (IL-1RI) との結合を阻害しむしろ抑制的に働くと考えられている。IL-1に対する可溶性受容体はIL-1とIL-1RIとの結合を競合的に阻害する。IL-1阻害薬には他にも riloncept (IL-1RI+IL-1RAcP+ ヒト IgG1Fc キメラ)、canakimumab (ヒト化抗IL-1 $\beta$ Ig1抗体) などがある。また colchicine は、インフラマソーム・シグナリングを阻害してIL-1 $\beta$ の産生を抑制し、好中球の走化性と血管損傷に対する反応を抑制して好中球-血小板相互作用と凝集 (NETs, immuno-thrombosis) も抑制することが報告されている (Deftereos et al, AMA 2020)。

baricitinib (オルミエント) は選択的JAK1/JAK2阻害薬であり、JAK1/2によるSTAT3リン酸化から標的遺伝子群の転写に至る過程を阻害することによってIL-6産生を抑制する。経口薬であるが、腎排泄性のため腎機能低下例では慎重に投与量を調節する必要がある。その他にもJAK/STAT経路阻害薬として pan-JAK inhibitor である tofacitinib (ゼルヤンツ)、peficitinib (スマイラフ)、JAK1阻害薬である upadacitiniv (リンヴォック) などが候補に挙げられている。

各種のステロイド薬はグルココルチコイド受容体 $\alpha$  (GR $\alpha$ ) を介して種々の抗炎症性蛋白を誘導する。さらに種々のサイトカイン産生やその誘導型酵素の発現を抑制することが明らかにされた。具体的にはI $\kappa$ Bを



誘導して NF- $\kappa$ B の核内移行を阻害し、さらに AP-1、NF- $\kappa$ B の転写因子の DNA 結合を阻害し、その転写を抑制する。

吸入ステロイド喘息治療薬 ciclesonide (オルベスコ) は肺炎初期の症例に使用され、肺炎に対する改善効果が認められているが、現時点では保険収載されていない。実験的にウイルス増殖抑制作用もあるとする指摘もあるが、詳細は不明である。

デキサメサゾン は英国 RECOVERY 試験において 1 日 1 回 6 mg の 10 日間の投与で、酸素吸入患者、人工呼吸器装着患者の生存率を有意に改善させたとして、本年 7 月 COVID-19 の治療薬として承認された。また臨床的には速効性ステロイドのパルス療法も試みられている。

サイトカインは血液濾過透析でもある程度除去可能である。しかし TNF- $\alpha$  (ホモ三量体として 51 kDa)、IL-6 (21.7 kDa) はほとんど濾過されず、IL-1 $\beta$  (17.4 kDa) は一定程度濾過される。濾過によるクリアランスは PAN 膜、PS 膜、PMMA 膜、CTA 膜の順であった。TNF- $\alpha$  はいずれの膜でも濾過されないが、PS 膜で吸着除去される。IL-6 もいずれの膜でもほとんど濾過されないが、PMMA 膜がもっとも良く吸着除去し、その他の膜ではほとんど吸着されなかった。活性炭 (DHP-1) による血漿灌流では、TNF- $\alpha$  は開始後 2 時間で、IL-1 $\beta$  は開始後 4 時間で、IL-6 は開始後 3 時間で検出限界以下まで吸着除去された (Teraoka et al, ASAIO Journal 2020)。

## (6) その他

hydroxychloroquine (HCQ) は chloroquine 誘導体で、従来抗マラリア薬として用いられてきた。また免疫調節作用を有する

ことから自己免疫疾患の治療薬として広く用いられている。わが国では 2015 年に全身性および皮膚エリトマトーデス治療薬として承認された。in vitro で SARS-CoV-2 に対する強い増殖抑制効果が報告され、COVID-19 に対しても良好な治療効果 (HCQ/azithomycin (AZM) 併用群では投与開始後 5 日以内にウイルス消失) が報告され (Gautret et al, Int J Microbial Agents 2020)、米国 FDA は COVID-19 の緊急治療薬として承認した。その後大規模な国際的臨床試験において心室性不整脈のリスクが有意に増加したとする報告 (Mehra et al, Lancet 2020) がなされ、WHO は臨床試験の中止を勧告した。しかし民間のデータ分析会社 Surgisphere 社が収集した死亡数等のデータに疑義が指摘され、臨床試験に参加した施設も同社との関連を否定し、さらに同社がデータ公開の要請を拒否したため、この論文は撤回され、WHO は HCQ の臨床試験を再開することを公表した。その後 WHO は再び臨床試験の中止 (入院患者のみ) を公表して Solidarity Trial から本薬を除外し、FDA も緊急使用許可を撤回した。その後 HCQ 単独群がもっとも生存率が優れており、HCQ/AZM 併用群と共に対照群に比べ生存率が良好であったという報告が出され (Arshad et al, Int Soc Inf Dis 2020)、今後更なる検討が必要と考えられる。

HCQ はライソゾーム内に集積し、ライソゾーム内の pH を上昇させる。その結果酸性プロテアーゼ活性が低下してペプチドの細胞内プロセッシング、糖鎖付加、蛋白分泌が抑制され、免疫細胞の走化性、食作用、O<sub>2</sub><sup>-</sup> 産生が低下する。

樹状細胞、マクロファージにおいても小胞内 pH を上昇させ、抗原認識、抗原提示

能が低下する。さらに Toll 様受容体シグナルを抑制して INF- $\gamma$  産生を抑制し、これらを通じて抗原提示細胞の成熟と抗原提示能は抑制される。SARS-CoV-2 についてはエンドゾーム内の pH を上昇させるため、cathepsin 活性が低下して膜融合が抑制され、ウイルスゲノム RNA の細胞質内放出が阻害されるものと推定される。さらに HCQ は ACE2 受容体末端の糖鎖形成を阻害することにより、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を抑制するとも考えられている (Boulware et al, NEJM 2020)。

プロトゾア感染症に対する治療薬である nitazoxanide (NTZ) には多くのウイルスに対する抗ウイルス効果が認められ、コロナウイルス、HBV のウイルスゲノム複製を阻害することが知られている。また glutathione S-transferase 阻害による薬剤耐性低下、mTOR 阻害によるオートファジー促進、c-Myc 阻害とアポトーシス促進による腫瘍増殖抑制、IL-6 産生阻害による抗炎症効果など広範な作用を有する。NTZ の作用機序については、ウイルスゲノム複製阻害に加えてオートファジー促進作用も、細胞内ウイルスの分解 (xenophagy)、抗原提示 (ウイルスペプチド /MHC 発現増強) による獲得免疫の誘導などが推定されている。また IL-6 産生阻害もサイトカイン過剰放出を抑制しうるものとして期待されている。NTZ の COVID-19 に対する臨床研究が行われており、さらに上述した ivermectin との併用療法も検討されている。

## 11. 抗凝固療法

COVID-19 においては肺動脈血栓・塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、腎梗塞、四肢血栓症、深部静脈血栓症などの局所の血栓症、さら

に播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血栓性微小血管症 (TMA) が報告されている。これらの予防・治療にヘパリン、nafamostat mesylate (フサン)、gabexate mesylate (FOY) が用いられているが、フサン、FOY はウイルスの細胞侵入を防ぎ、感染細胞の拡大を抑制する効果が認められており、感染初期から感染拡大と血栓予防を兼ねて投与することも有効と考えられる。また DIC には抗凝固活性と抗線溶活性を有するフサン、FOY が有用であるが、前者は抗凝固活性がより強力であり、後者は抗凝固活性と抗線溶活性がバランスしており、線溶抑制型 DIC では前者が、線溶亢進型 DIC では後者が適しているかもしれない。TMA の場合は終末補体阻害薬 (C5 開裂阻害) である eculizumab (ソリリス) が有効とされている。

## 12. 血漿輸注療法

詳しくは他稿を参照されたいが、回復患者の IgG 抗体の有無はその人にとっても、集団免疫の観点からも大変重要なことと考えられる。回復患者を登録しておき、同意を得た上で、血液型、SARS-CoV-2 の S 蛋白受容体結合部位に特異的な IgG 抗体の有無と結合力価、とくに中和抗体の有無とその力価、血中 SARS-CoV-2 の有無、HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、HTLV-1 抗体の有無、その他伝染性疾患のマーカーをチェックしてデータベースを作成し、同意を得た上でその血漿を重症患者の治療用として用いることが可能である。

精製して高力価ガンマグロブリン製剤として開発することも可能である。献血で全血から血漿を分離する場合は提供者一人から約 200 mL、成分献血 (ドナープラズマフェレシス) の場合は成人提供者一人から 600

mL の血漿の提供が可能で、凍結血漿として凍結保存しておけば、必要時に直ちに用いることも可能である。

重症患者に回復期血漿を投与した臨床試験では、臨床的改善率 (91.3% vs 68.2%)、死亡率 (15.7% vs 24.0%)、72 時間後の PCR 検査陰性率 (87.2% vs 37.5%) と対照群と比較して血漿投与群が優れていたとされている。

### 13. COVID-19 の治療の要点

治療の原則は重症化の防止と死亡の最少化である。その根幹はウイルス増殖抑制とサイトカイン放出阻害であろう。現時点ではわが国で COVID-19 治療薬として薬事承認されているのは remdesivir とデキサメゾンのみである。他疾患で薬事承認されている薬剤を適応外使用する場合は、薬剤適応外使用に関する指針を遵守し、IC を含む必要な手続きを行った上で使用する必要がある。

また発症からの時期、病態、検査値、重症化・死亡リスクの有無とその程度によって適正な治療を行うべきであろう。現時点では低酸素血症、酸素投与が必要であることが治療開始の必要条件とされている。

(1) 若年者で CT 上肺炎像が認められず、低酸素血症がない場合は経過観察のみで良いと考えられている。

(2) 中高年者の場合、あるいは基礎疾患等重症化・死亡リスクがある場合は、CT で肺炎所見が認められた時点で早期に抗ウイルス薬の投与が望ましいと考えられる。肺炎の初期像が認められた時点でシクレソニドを追加することもあり得る。

(3) 年齢にかかわらず重症化・死亡リスク因子がある場合は、その程度にもよるが

早期から抗ウイルス薬の投与を検討する。

(4) 高サイトカイン血症がある場合、ウイルス量が多い場合は、抗ウイルス薬に加えてステロイド、サイトカイン阻害薬、回復者血漿投与などを検討する。

(5) 血液凝固異常、とくに DIC がある場合、あるいは疑われる場合は早期に nafamostat mesylate あるいは gabexate mesylate を中心とした DIC に対する治療を行う。

(6) いったん多臓器不全に陥ってしまうとウイルス量が減少ないし消失しても救命には困難を伴うため、臨床所見、検査所見をモニターしつつ、早期の予防策が肝要であろう。

本年 8 月に国立国際医療研究センターにより「COVID-19 レジストリ研究に関する中間報告」がなされ、本年 1 月から現在までに全国 748 施設から収集された 4,797 例の COVID-19 患者のデータが報告され、患者の入院時症状の傾向、予後、重症化傾向などの中間解析結果が説明された。使用された薬剤については favipiravir がもっとも多く、次いで ciclesonide であり、挿管などが必要な患者ではステロイドの使用も多かったとされる。一刻も早く病期ごと、病態ごとの治療の内容、その効果などが公表されれば、今後の治療の指針となり得ると期待される。

### 14. 東アジア・オセアニアではなぜ感染者数が少ないのか？

アジア、オセアニアでは感染者数は相対的に少なく致死率も低い、その理由として生活習慣・生活文化、地政学的条件、遺伝的背景とくに HLA 抗原、遺伝子多型、人種差、ウイルス自体の遺伝子変異、BCG 接種、他のウイルス感染による交叉免疫などにつ



いて検討されている。

中でも交叉免疫に関する興味深い報告がなされている (Grifoni et al, Cell 2020)。感染後回復した軽症者のすべてにおいて抗体産生 (IgG, IgA) と SARS-COV-2 特異的な CD4<sup>+</sup> が、70%に CD8<sup>+</sup> 細胞が誘導されていた。さらに興味深いことは 2015～2018 年に採取・凍結保存されていた健常人の (unexposed) T 細胞の検討において、40～60%に SARS-COV-2 に対する T 細胞の免疫記憶が成立していたことである。この事実は以前の風邪等のコロナウイルス感染によって交叉反応性メモリー T 細胞が獲得されていることを示唆しているが、この研究の対象は米国人 (95%はカリフォルニア州民) であり、東アジア、オセアニアで感染者が少ない理由にはなり得ない。

さらにウイルスの細胞侵入に不可欠な TMPRSS2 の肺における発現に関与する可能性のある遺伝子多型の検討、ウイルス感染細胞に対する CTL 活性に関連する MHC とウイルス抗原との結合係数によるウイルス感受性と HLA 抗原との関係を検討する研究など大変興味深く、今後のさらなる知見の蓄積が期待される。また BCG 接種についても、接種株の違いはあるとしても現時点では明確な結論は得られていない。ひとつの要因というよりは複合的な要因によるものかもしれない。多くのデータが集積された時点での多変量解析による検討が必要であろう。

## 15. 新型コロナウイルス感染症対策

政府は 1 月、新型コロナウイルス感染症を指定感染症 (二類) に指定し、2 月新型コロナウイルス感染症対策専門家会議を立ち上げ、クラスター対策を主軸とした方針

を決定した。集団感染が発生すると感染者の接触歴を追跡し、感染源と濃厚接触者を特定する方針である。しかし感染経路不明の事例が半数を超える (最多で 80%) という事態に至っている。

### (1) 水際対策

春節における海外旅行者が国内の感染拡大に大きな影響を与えたことは明白であり、検疫体制、入国規制、その開始時期などに問題があったことは否めない。中国を検疫強化対象地域に指定したのは習近平国家主席の来日の延期が決定 (3 月 5 日) された後の 3 月 9 日であり遅きに失した感は否めない (閣議決定は 3 月 6 日)。

また 3 月以降の全国的な感染拡大についてはゲノム解析によって欧州株とされ、海外からの帰国者が原因とされているが、検疫体制、隔離観察のあり方など今後再検討されるべきであろう。

### (2) クルーズ船対策

ダイヤモンド・プリンセス号の集団発生については、2 月 1 日に最初の感染者が確認されたが、乗客への公表は遅れ、2 月 5 日まで船内のイベントやビュッフェ形式の食事が続けられた。この間に 2 次感染、3 次感染が拡大したと考えられる。国立感染症研究所による推定発症日 (聞き取り調査による) の暫定的な分析では発症者数は 2 月 7 日にピークとなり、その後漸減して 2 月 16 日には新規発生がなくなったとし、乗客の自室隔離は有効であったと結論している。しかしこれは潜伏期間を 2 週間と仮定した上での評価であり、Johns Hopkins 大学のデータによる潜伏期間の中央値である 5.1 日 (2～11.5 日) を前提とすると、感

感染者の発生が確認された2月1日、遅くとも翌日から自室隔離を開始すれば感染者をもっと減らすことができた可能性は否定できない。しかもこれは2月18日時点での暫定的なデータ（確定例531例の内発症日が確認できた182例）に基づいた分析であり、感染者は以降も発生し続け、最終的に確定したのは4月15日である（確定症例712例、死者14例）。

船籍は英国、運行は米国の船会社、船長は伊国籍などで、国連海洋法条約によると公海上では管轄権は船籍国（旗国）にあるとされ、また運行中の船内の管理責任は船長および船長が所属する運行会社にある。他方日本の内水では日本の主権が及ぶとされるなど、管轄権は国際法上不明瞭であり、指揮系統が一元化されておらず対策の調整に時間がかかるという問題があった。また検疫等のため厚労省職員、神奈川県危機管理課、自衛隊、DMAT（災害派遣医療チーム）、関連専門学会医師等（途中で下船）が派遣されたが、防護対策が統一されていないなど派遣チームの指揮系統の一元化が図られていたとは言いがたい（検疫官等からは感染者が出たが、自衛隊員からは感染者は皆無であった）。またその役割分担も、例えば自衛隊員に乗客の薬剤の仕分けを手伝わせるなど必ずしも明確ではなかったと推察される（薬剤の仕分け等は船外業務として行うべきであり、このような負担を船内チームに迫らせるべきではないだろう）。

船内の汚染区域と非汚染区域とのゾーニングが徹底されていなかったとの批判もあるが、私服の職員の中に防護服を着用した職員が混在して、同室内でミーティングが行われている映像が公開されており、感染対策の基本であるゾーニングが徹底されて

いたとは言いがたい。

さらに2月14日に一部の乗客の下船が始まり、2月19日から14日間の隔離観察期間を終え、PCR検査で陰性が確認された乗客の下船が順次開始された。しかし一部の乗客は体温チェックのみでPCR検査を行わず下船を許可されている。その後下船した乗客の感染が、栃木県や徳島県、千葉県などで確認され、さらにこれらの患者からの二次感染も判明した。外国人乗客についても帰国後、感染が確認される事例が相次いだ。乗員の感染は2月6日に確認され、その後徐々に増加したが、乗員による食事の配膳などが継続されており、これが隔離中の乗客への感染拡大に繋がった可能性もあり、今後外部からの食事の提供、配膳の方法などが検討されるべきであろう。

### (3) クラスタ対策

感染者の集団発生から感染源と濃厚接触者を特定し、さらなる二次感染、三次感染を封じ込めるという観点から必要な対策であったことは言うまでもないが、より広い疫学的調査により不顕性感染者からの市中感染を抑止するという、もうひとつの重要な対策が軽視されてしまったことは否めない。伝染性疾患対策の原則は、検査・診断→隔離・療養であるが、わが国におけるクラスタ対策は集団発生における発症者との接触者追跡が主体であり、不顕性感染者からの伝播は無視されている。この対策が欠けていたことは、わが国の対策はいわば片肺飛行のようなものであったと言わざるを得ない。

また一般に感染者の隔離は迅速に行うことが原則とされるが、追跡調査、感染源の特定（推定）までにかかなりの時間を要して

おり、この間に二次感染、三次感染により拡大した可能性は否定できない。また当初は濃厚接触者であっても無症状者には検査は行われておらず、これでは不顕性感染者からの伝播は防止できないことは明白である。

例えば本年1月のミュンヘンの事例は上海からの帰国者に接触後に発症し、4日以内に関連施設は閉鎖されたが、系統樹解析では2月以降の感染例の約1/4(伊、英、フィンランドなど)は同一株であったとされ、このほかに不顕性感染者からの市中感染による感染の伝播拡大があったと推定される。

わが国における2月の武漢由来の小さな波は抑止できたされるが、ゲノム解析により欧州株とされる3月下旬の全国的な感染拡大は、クラスター対策では抑制しきれなかったことは事実であり、緊急事態宣言とそれに基づいた外出自粛要請と休業要請によってようやく患者数が減少したことも、感染源が不顕性感染者であった可能性を示唆している。感染源が追跡・特定不能(最大で70~80%)である現状においては、クラスター対策だけでは感染の拡大を抑止することは不可能である。

基本的にクラスター対策とは、感染源からの二次感染、三次感染により集団感染が発生した時点で聞き取り調査によって遡って感染源を推定することであり、リスクの高い業種、施設、地域においてより広く検査を行い、先手を打って感染源となり得る事例を特定し二次感染、三次感染を防ぐという視点が欠落していると言わざるを得ない。

#### (4) PCR 検査の制限

伝染性疾患の抑止の原則は検査・診断→隔離・療養であり、それによる重症化の防

止と死亡の最少化である。そのためには症候性、無症候性を問わず検査を広く実施し、早期に診断し、早期に隔離すると共に必要に応じて可能な治療を行う必要がある。

実際には検査制限のため発症者に対しても検査実施が遅れ、発症から検査結果の報告まで9~10日を要している事例もあり、感染性は発症前日をもっとも強く、10日後には感染性を失うことを考慮すると、感染性がある期間は放置し、感染性を失った時点で隔離を開始するというまったくちぐはぐな対策であったと言わざるを得ない。もっと深刻なことは検査実施とその報告の遅れのために、急激に悪化・死亡に至るとい痛ましい事例も少なからずあったことであり、二度と繰り返してはならないことを銘記すべきであろう。

また5月中旬以降には全国的感染の拡大が一時収束しつつあったが、潜在的には市中感染が徐々に拡大し、6月後半から8月になって一気に顕在化して再び全国的拡大に至ったと推定される。収束しつつあった時期にこそ検査を積極的に実施して市中感染率を把握し、対策を講じるべきであったろう。

しかし①検査を実施すると患者数が増大し医療崩壊に通じる、②検査受診者が殺戮し他の患者、医療従事者を感染の危険に曝す、③疑陽性者に不必要な隔離を強い、偽陰性者からの伝播を促進する恐れがある、などの懸念である。

①検査を実施するから患者数が増大するわけではない。検査をするか否かに関わらず感染者は存在し、感染の伝播によって患者数は増大しているわけであり、検査はただそれを確認(診断)しているに過ぎない。これは明白な事実であり、これ以上古来な



されている「認識論・存在論」論争を繰り返すまでもない。

また「患者が増大すると医療崩壊が懸念される」という議論は、如何にして患者を増大させないかという問題と医療体制の整備・拡充という問題に分けて議論されるべきであり、前者は如何にして感染者からの二次感染、三次感染による伝播を防ぐかという問題であり、後者は医療機関の機能分化による整備という問題である。後者については本疾患の多くを占める軽症者を宿泊療養で隔離・観察し、重症者は医療機関で治療するという方針が出されたが、もう少し早期に実施されるべきであった。また自宅療養の比率が圧倒的に多く、家庭内感染が拡大している現状（感染経路判明者の30～40%）では、より宿泊療養を強化して自宅療養を止むを得ない場合に限るべきであろう。それには自宅療養の際の同居者への感染リスク、急激に増悪した場合の対応が困難であることなど宿泊療養の意義の説明、宿泊療養中の支援の強化（足立区では生活必需品を供給）、病態把握へのITの導入など改善されるべきであろう。同時に医療機関に対する防護具の供給、経済的支援などが積極的に行われるべきである。

いうまでもなく医療は疾患を早期に診断・治療し、健康を回復させるためのものであり、医療崩壊を懸念して感染者に医学的に必要な検査・診断を行わない（したがってその患者には治療・隔離も行えない）というのは本末転倒の議論である。このような議論が医学・医療専門家によって当然のごとく行われていることに驚きの念を禁じ得ない。

②検査受診者が殺到し他の患者、医療従事者を感染の危険に曝す。この議論につい

ては検査の必要性と受診態勢、検査体制とそのあり方について分けて議論すべきであろう。検査が必要なのか否か？必要だとすればどのような対策をたてれば受診者の殺到を防げるか？また他の患者、医療従事者への感染を防げるか？という議論である。感染伝播の懸念から検査自体を否定するのであれば、そもそも感染症に対する医療自体が成り立たない。その意味ではこれまでのSARS、MERS、新型インフルエンザの被害が比較的少なかったこともあり、感染症対策の準備がほとんどなされていなかったことに問題があるだろう。検査体制の拡充に加えて、医療機関の機能分化と態勢整備、さらに経済的支援を行うべきであろう。

③疑陽性と偽陰性の問題については、一般にPCR検査の感度は70%、特異度は99%とされ、例えば現時点の東京都における累積患者数と推定不顕性感染者数（50%と推定）から発生率（有病率ではない）0.4%として東京都民全員（1,060万人）に検査を行うとすると、10万人前後の偽陽性者が出ると推算され、これらの人々に不必要な隔離を強いることになるという議論である。確かに感染者が少ない集団で多人数に検査を行えば、特異度が高くても陽性適中率は低下することは事実である。検査前確率を上げれば陽性適中率は高くなるのは当然であり、症状や行動履歴で絞った患者にのみ検査を行うべきという議論の所以である。

しかし本年5月武漢市民全員（990万人）に10日間でPCR検査が行われ、陽性者は300人（全員無症状）であった（陽性率0.003%）。またオーストラリアで5～6月に26日間で757,795件のPCR検査が実施され陽性者は289人（陽性率0.038%）であった。陽性者は真の陽性者と疑陽性者

を含むため、実際には疑陽性率は 0.038 ~ 0.0031%以下と推定され、全員が疑陽性ではありえず、少なくとも従来の特異度 99%と仮定すると、偽陽性者は陽性者の 1/100と推定され、実際の擬陽性率は 0.00038 ~ 0.000031%と推算される（東京都では推定偽陽性者数 327 ~ 4,010 人）。従来の特異度 99%が検証されることなく一人歩きしているが、実際には PCR 検査による疑陽性者は極めて少ないと推定される。

また上記の主張には「感染から守られる権利」「移されない権利」＝「健康権の保証」という観点が見落している。「他人に移すこと」は、刑法上は「傷害罪は他人の身体の生理的機能を毀損するものである以上、その手段が何であるかを問わないのであり、…暴行によらずにウイルスを他人に感染させる場合にも成立する」（昭和 27 年 6 月 6 日付最高裁判決）という判例があり、傷害罪（刑法 207 条）に該当する可能性がある。実際には故意性、すなわち意図的な行為による伝染が実証されなければ処罰されることはないと考えられるが。結局は「健康権」と 2 週間の隔離という私権の制限とのバランスをどう考えるかという問題であろう。

偽陰性の問題については感度 70%とすると 30%に当たる偽陰性者が出て、これらの人々から感染が伝播するとの懸念を主張する見解がある。PCR 検査自体の検査感度については、検出感度は 10 コピー /mL であり原理的には 100%に近いと考えられ、検査感度を低くしているのは発症からの検査時期、検体の種類、検体採取法によるものと考えられる。しかし検査を行わないでおく感染者の 70%が見逃され、これらの感染者から感染が拡大することが懸念される。より広く検査を行って陽性者を隔離すれば、

少なくともその 70%に当たる陽性者からの感染の可能性を防ぐことができるという防疫上の利点があると言えるのではないだろうか。したがって 30%の偽陰性者からの感染の伝播を懸念して、70%の陽性者からの伝播を無視することは防疫と言う視点からは論理の逆転であろう。

しかし現在の検査体制では都民全員を検査することは困難であり、また誰もこのようなことを求めてはいない。6 月後半から 8 月にかけての新規感染者の全国的拡大は、新宿の接待を伴う飲食店に始まって東京全体へ、次いで東京周辺の都市を含む首都圏へ拡大し、さらに人の移動に伴って東京から地方都市へ、次いでその周辺都市へ伝播が拡大したと推定されている。このようないわゆるエピセンター化した地域では、早期の徹底した検査が必要であったと考えられる。6 月の時点でこれらの地域において徹底した検査が行われていれば、その後の感染伝播の大きな波ももう少し抑止できた可能性があったと考えられる。

感染抑止と経済活動の維持の両立には積極的な検査の実施が不可欠であろう。陰性者は積極的に経済活動を行うことができ、陽性者には 2 週間の隔離を行う。繰り返しの検査の必要性など困難も伴うことではあるが、それ以外に上記の両立を図る方法はないのではないだろうか。一部の旅行会社が検査と旅行をパッケージ化しているのはひとつの知恵と言える。また演劇、演奏会などにおいても出演者、従業員が陰性であれば、少なくとも出演者、従業員からの感染の伝播は防ぎうる。もちろんどのような場合においても可能な限り密集を避けること、観衆・聴衆のマスク着用が前提であることは言うまでもない。

「盤根錯節に遇いて利器を知る」という故事があるが、現時点ではPCR検査（LAMP法も含めて）は利器のひとつであることは明白であろう。もちろんすべてに完全で、万能のものはありえない。短所を指摘して否定するばかりではなく、短所を知った上で有効に活用してゆく智慧が必要であろう。

## おわりに

SARS-COV-2について、感染症の病態、リスク因子、検査法、治療法、感染防止対策の問題点などについて概説した。感染伝播の防止対策上、社会生活や経済活動などの私権の制限が問題となり、人権と公共の福祉の衝突の問題が議論された。わが国の憲法は、公共の利益に反しない範囲内での個人の自由、権利の尊重を規定している（12、13、22、29条）。一般的には人権が制約されるのは権利行使が、①他者に害を与える、②他者の正当な権利ないし利益と衝突する、③社会全体に不利益になる、以上の場合とされている。感染の伝播の防止のための、ある程度の制限はこれらに該当しないであろうか？経済的自由権（憲法22、23条）と社会権（同法25～28条）は公共の福祉によって制約を受けるという説もある（外在制約説）。さらに重要なことは、この場合の私権の制限は「感染から守られる権利」「移されない権利」＝「健康権の保証」というその人自身の権利を守るためでもある。特措法では強制は伴わず自粛要請、あるいは休業要請のみであるが、食品衛生法では食中毒が集団発生した場合は保健所の立ち入り検査と営業停止の命令が可能である（同法55条）。公共の福祉の名目で安易に私権が制限されることは決してあってはならないことであるが、上記の観点から法整備の

議論が必要と考える。その上で集団発生のリスクが高い業種、施設、地域における感染症対策の指導と実施のチェック、従業員の検査など保健所本来の業務を徹底すべきであろう。東京都などでは感染症対策実施のステッカー掲示が行われているが、自己申告制であり、ステッカー掲示の施設で集団感染が発生するなど実効性はあまりないと考えられる。埼玉県、福岡市、足立区などではこれらのリスクの高い業種、施設、地域において積極的なPCR検査が行われることとなっている。

PCR検査について国は拡大方針に切り替えたが、実効はあがっていない。保健所の対応に限界、検体採取が進まない、検査の実施体制などが制限要因とされているが、保健所の統廃合、人員の削減の中で保健所に多大な業務（本来の業務に加えてPCR検査要望への対応、その他の電話対応、検体の搬送、クラスター追跡、入院の手配、検査陽性者搬送等々）を行わせることにははじめから無理がある。

また医療機関についても、医療費削減のため急性期病床30万床削減が進められている中で今回の「コロナ危機」が起こった。本年3月以降のイタリアの医療危機については、2011年ベルルスコーニ元首相の医療費削減と大幅な病床削減が遠因になっていることを他山の石とすべきであろう。医療には費用がかかり、直接的に価値を生むものではないため、国にとってはいつも「お荷物」であったが、国民の健康を守るために不可欠のものであり、経済効率の観点からのみ判断すべきではないだろう（もちろん無駄な費用の節約は必要であるが）。経済的な観点からも、労働力確保、雇用促進、さらに医療機器開発、創薬などの産業促進



の点で見直されるべきであろう。危機管理には費用がかかるものであるが、危機管理が不十分であると事後処理にさらに膨大な費用がかかることは、原発事故の例、今回の例で明白であろう。

現代では人間の活動は際限なく拡大し、自然界における多様な生物とウイルスとの共生に踏み込み、未知のウイルスが次々と発見されている。3万年前のシベリアの永久凍土から発見された巨大ウイルス、海水中に存在する1万5千種のウイルス（海水1Lに30億個と推定）、未開の地における未知のウイルスなどが、さらなる人間活動の拡大により、人への感染性、病原性を獲得する可能性が危惧される。またわれわれの体内、とくに腸管内には膨大なウイルスが存在することが確認されており（便1g当たり10億個）、腸内環境の維持など共生関係にあるが、これらのウイルスが病原性を獲得し、新たな感染症を引き起こす可能性も否定できない。将来起こりうる新たな感染症を想定して、防疫、保健および医療体制の強化と同時に、危機管理のあり方を根本から見直すべきと考える。「歴史を学ぶ

のは、未来を知るためだけでなく、…私達の前に拓がる想像を超えた多くの可能性を理解するためである（Y.H.Harari）」。

また今回、迅速な情報伝達、情報共有のシステムの欠陥が露呈した。新しく導入されたHER-SYS、COCOAも実効はあがっていない。世界最先端IT国家創造宣言のもとに膨大な費用を投入して導入されたマイナンバーカードについても、20%に満たない普及率では実効性はあまり期待できない。何故なのか？今回の危機を、上記のシステムの改革に加えて、危機管理のあり方を問い直す機会と捉えるべきであろう。

以上厳しい批判を書いたが、これは批判のための批判ではなく、この危機を国民一丸となって克服し、より良い、より安全な社会を築いていただきたい一心からである。その意味ではこの間の徹底した検証と総括が不可欠と考える次第である。繰り返すが、新型コロナウイルス感染症の抑止は、国家、民族、人種、政治信条を問わず、人類共通の課題であるという原点に立ち帰り、意見の違いを超えてその克服に取り組むべきと考える。

## 2. <オピニオン>

### (1) 回復者血漿療法について

国立国際医療研究センター

忽那 賢志

2020年8月23日アメリカのトランプ大統領は、新型コロナウイルス感染症の治療として回復者血漿を緊急承認したことを発表しました。

新型コロナに対する治療薬として効果が認められている薬剤として、抗ウイルス薬のレムデシビルとステロイドのデキサメタゾンがあります。この他にも様々な治療薬が検討されていますが、その中の一つに回復者血漿療法があります。回復者血漿療法とはどのようなものか、そして現時点での国内での状況についてご紹介します。

#### 回復者血漿とは？

回復者血漿とは、特定の感染症から回復した人の血漿を指します。血漿とは、血液の中から赤血球・白血球・血小板などの血

球成分を取り除いたものです。

この血漿の中にはウイルスなどの病原体を不活化する様々な抗体が含まれます。回復者血漿と一般的な血漿との最大の違いは、回復者血漿は特定の感染症（例えば新型コロナ）から回復したドナー（献血者）から得られることです。

感染症から回復した人は、その感染症に対する抗体を有しているため、回復者から血漿を提供してもらい、これを投与することで新しく感染した患者の治療に役立てることができます。

古典的にはスペイン風邪の患者に対する治療としても行われており、当時の投与例を解析したところ有効性が示された、とする報告があります。

近年では、H5N1 鳥インフルエンザ、エ

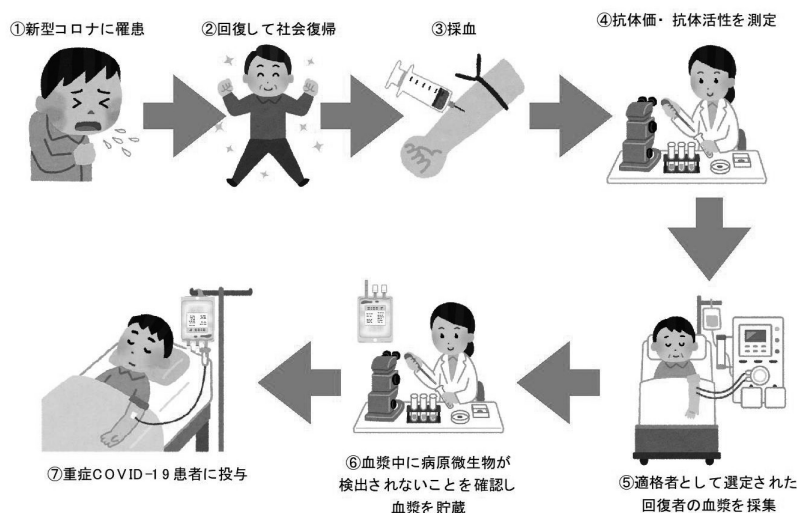


図 回復者血漿療法の流れ (いらすとやより筆者加工)

ボラ出血熱などの重症感染症や、新型コロナウイルスと同じコロナウイルスによる感染症である SARS（重症急性呼吸器症候群）や MERS（中東呼吸器症候群）などにも回復者血漿療法は行われてきました。

このように回復者血漿による治療は、いわば感染症に対する古典的な治療法の一つと言えます。

### 新型コロナに対する回復者血漿療法の現状は？

新型コロナに対する回復者血漿療法は、中国やアメリカなどから複数の臨床研究が報告されています。最もエビデンスレベルの高いランダム化比較試験（RCT）はこれまでに一つだけ中国から報告されています。この RCT では、酸素投与が必要であり、人工呼吸器が必要なほどではない、中等症の患者グループでは有効性が示されました。一方で、患者全体および重症グループ（人工呼吸管理を必要とした患者）では有効性は示されませんでした。

ただし、この臨床研究は中国での流行の後半に行われたため、途中から患者登録が激減し、予定の患者数を達成しないまま終了してしまったため、症例数不足が原因で重症グループでの有効性が示されなかった可能性があります。

また、アメリカからは後ろ向き研究ですが、回復者血漿投与群で死亡率が低下したという報告も出ています。日本国内では国立国際医療研究センターが回復者血漿投与の臨床研究を準備中であり、すでに回復者血漿の採取・保存については 4 月末から行われています。8 月 31 日現時点で 150 例以上の回復者の抗体測定を行い、40 例の回復者血漿を採取し保存しています。



血漿採取の様子（筆者撮影：供血者の方からは写真使用に関する同意取得済み）

### 回復者血漿はどのように採取される？

回復者血漿を採取するためにはいくつかの条件があり、

- 新型コロナに感染し回復した後に十分な期間を経ている
- 新型コロナに対する十分な抗体がある
- 輸血によって感染し得る感染症（B 型肝炎など）がない
- 貧血がない

などの条件を満たした回復者から血漿採取を行います。

回復期血漿は、通常「血球分離機」という機械を用いて行われます。血漿の採取は、2 本の末梢静脈ライン（脱血用と送血用）を使用して、約 1 時間程度で行われます。通常、200 ～ 600 mL の血漿が採取されることが多く、国立国際医療研究センターでは体重によりますが一般的な献血と同様に 400 mL 採取しています。

採取後は後の投与のために冷凍庫で大事に凍結保存されます。新型コロナ回復者血漿療法によって、新たに感染した方の救命につながる可能性があります。

回復者血漿の提供に関する研究にご参



加いただける方は、国立国際医療研究センター 国際感染症センターのホームページ (<http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/20200618145755.html>) から注意事項をご確認の上、ご予約ください。

### 新型コロナに対する回復者血漿の安全性は？

さて、アメリカでの緊急承認を受けて、今後この治療法は国内ではどうなるのかが注目される場所ですが、すでに安全性についての懸念が報じられています。

これまでにアメリカでは 20,000 例を超える新型コロナ患者に投与されており、副作用については従来の輸血と同等であったと報告されています。

従来の輸血の副作用とはつまり、アレルギー反応、肺障害 (TRALI: 輸血関連急性肺障害)、心不全などです。

これに加えて、回復者血漿療法では抗

体依存性感染増強 (ADE: Antibody-dependent enhancement) という反応が懸念されています。これは病原体に対する抗体が、細胞へのウイルスの侵入をむしろ増加させ、疾患を重症化させてしまう現象であり、デング熱などでこうした現象が知られています。

同じコロナウイルスである SARS コロナウイルスでは、サルの実験で抗体によって肺障害がみられたという報告があり、新型コロナでもこの ADE が懸念されていましたが、これまで 5,000 例に投与しても ADE はみられなかった、という報告もすでに出ており、今のところ少なくとも頻度が高い副作用ではなさそうですが、引き続き注意が必要な副作用です。

まだ日本人患者に対する安全性は検討されていませんので、国内ではまずは安全性の評価から行われることになるでしょう。

国立国際医療研究センター 国際感染症センター  
Disease Control and Prevention Center

文字サイズ 小 中 大 English サイト内検索 検索

アクセス 国立国際医療研究センター

DCCについて 活動 グローバルヘルス 研究・業績 情報・資料 広報 人材育成・採用情報

トップページ > COVID-19回復者の抗体測定・血漿採取の参加者募集

### COVID-19回復者の抗体測定・血漿採取の参加者募集

**新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 回復者の方を対象とした研究について**

国立国際医療研究センター国際感染症センターでは、COVID-19から回復した方から採血の抗体(ウイルスに対抗できる成分)を測定し、抗体が十分ある方には血漿提供(成分献血)をお願いしています。COVID-19から回復した方の血漿は、COVID-19と診断された患者さんにおいて回復を早めるのではないかと考えられており、備蓄して治療目的で使用します。

参加して下さった場合、一般的な抗体検査キットよりも詳しい検査結果を知ることができます。また、新型コロナウイルス感染症で苦しんでいる方を救うことで社会や医療に貢献できる可能性があります。

COVID-19と診断され回復した方で、20~69歳までの方にご協力をお願いします。また、男性で45kg以上、女性で40kg以上の体重が必要です。研究での抗体測定は、発症から3週間以降から測定可能です。より詳しく知りたい方は、研究の説明書をお読みください。

ご協力くださる方は、次の1~3に沿って準備していただくとスムーズです。

- この下の案内をお読みの上、研究に参加できるか確認してください。(わからない場合は研究事務局にお問い合わせください)
- COVID-19と確定診断された病院から受け取った書類のうち、COVID-19発症を証明できる書類(発症日やPCR陽性日が記載されている書類)を準備してください。お持ちでない場合は、COVID-19と確定診断された病院に連絡して、退院サマリー・治療証明書・診断書など、COVID-19発症を証明できる書類を受け取ってください。この研究用に作成した、簡易な治療証明書[PDF]を使用しても構いません。
- 以下の問い合わせ先の COVID回復者血漿 研究事務局 に連絡して、来院の予約を行ってください。申し込みフォームからも受け付け可能です(受付完了について、事務局より折り返しご連絡をします)。

●問い合わせ先●  
COVID回復者血漿 研究事務局  
池部 雅志、齋藤 翔、寺田 麻里  
03-3202-7181 (代表) (月~金 8:30~17:15)

独立行政法人... このページに「いいね！」

独立行政法人 国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター Disease Control and Prevention Center (DCC) 全曜日

【WHO強化センター活動】  
19年12月に、サモア独立国における麻疹および薬剤耐性菌保菌・菌血症事例の集積事例への専門家派遣を...

国立国際医療研究センター 国際感染症センターのホームページ  
<http://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/20200618145755.html>

## (2) 新型コロナウイルス感染症と医療体制の問題

東京大学大学院法学政治学研究科

米村 滋人

### 1 はじめに—「医療の逼迫」はなぜ起こるか

本稿では、新型コロナウイルス感染症に伴う社会状況に関して、法律学、特に医事法の立場からの検討を行う。今回生じている問題の原因や背景はさまざまであるが\*1、医療・医学研究の法律問題を扱う医事法の観点から見れば、問題の少なくとも一部は、従来の日本の医療制度に内在していた問題が根本原因をなしており、ある意味で「起こるべくして起こった」ように見える。本稿では、新型コロナウイルス感染症への対応に関して医療体制の観点からの分析を示すことにしたい。

新型コロナウイルス感染症の医療対応に関しては、「医療の逼迫」が生じるおそれがあることが、特に医療関係者から繰り返し警告された。4月7日の緊急事態宣言の発出も、爆発的な感染拡大（オーバーシュート）は生じていないものの医療体制の逼迫状況が生じていることが直接の理由となっており、その後も国内の重症者数が連日報道されるなど、医療の逼迫が生じているかどうかは国民全体の関心事となっている。

しかし、このような「医療の逼迫」がな

ぜ起こるかに関する国・自治体からの説明やマスメディアによる報道は、驚くほど少ない。報道ベースの情報としては、一般病床を新型コロナ対応の感染症病床に転換する場合にも、設備変更や人員体制の変更などかなりの準備作業を要し、直ちには対応できないというものがあつた\*2。確かに、感染症病床数を増加させても、感染者が急増する段階では病床転換が追いつかず、結果的に病床数が不足する可能性はあるが、その種の問題は病床転換に際して一時的に生じる問題であり、日本の医療全体が逼迫し続ける理由にはならない。医療の逼迫については、より本質的な原因を探る必要がある。筆者には、その原因は日本の医療体制そのものにあるように思われる。

### 2 日本の医療体制とコロナ対応

医療体制を定める法律は医療法であり、同法には病院の開設や病床数変更の基準・手続などが定められている。ところが、その医療法では、病院の開設許可等の権限を有する都道府県知事・保健所設置市の市長も、各医療機関の提供する医療内容に関し

\*1 筆者は既に、2020年3月～5月頃の政府・専門家会議の対応につき、科学的判断と政治的判断の区別の観点から問題があつたことを指摘した（米村滋人「感染症対策の法的ガバナンスと専門家の役割」法律時報92巻7号（1152号）1-3頁）。本稿は、これと異なる観点からの分析を行うものである。

\*2 山口芳裕・杏林大学教授が7月22日に東京都の会議で「東京の医療は逼迫<sup>ひっばく</sup>していないというのは誤りだ」と発言したことに関連してこの種の報道がされた。

て直接的な指示や命令を行う権限は有していない。これは、個別の医療機関でどのような医療を提供するかは、医学の素人である行政機関が判断するのではなく、医師である管理者の判断に委ねるのが望ましいとの考えに基づき、行政が医療内容の事前規制を行わないとの方針が採用されているからである。また、病床数変更は各医療機関からの申請に対して知事等が許可・不許可の判断を行うことができるに過ぎず、行政側から病床数変更を医療機関に指示するなどの手続はない。これらの規制に関して、国公立病院を始めとする公的医療機関であれば、国・自治体が事実上の指示等を行うこともありうるが、民間医療機関に対しては医療法上の権限を越えて行政が介入することはほぼ不可能と考えられる。

しかも、日本の医療機関は、民間医療機関の割合が諸外国に比してかなり高いことが指摘されている。厚生労働省の医療施設調査（2019年10月現在）によれば、医療法人・個人等が開設する民間病院は全病院の81%、病床数で見ても民間病院の病床数は全体の70%に上る。このように、日本の医療制度においては、元来医療機関の自主的判断が広く尊重されることに加え、圧倒的多数を占める民間病院に対してはさらに行政の介入の余地が小さい仕組みになっているのである。

そのような制度の下で、新型コロナウイルス感染症の拡大状況に対しどのような措置が執られてきたか。状況は地域によっても異なるものの、基本的には既存の医療機関等に任意の協力を要請することが中心であり、具体的には、新型コロナウイルス感染症対応の感染症病床を増加させることと、軽症者をホテル等に収容する「宿泊療養」の施設

確保が中心であった。特に患者数の多い東京・大阪では、一部の医療機関を「コロナ専門病院」として一般患者の診療を中止するなどの措置を併用しつつ、新型コロナ患者の受け入れ病床数の拡大を図った。これによって、入院者は手厚い医療の必要な中等症以上の患者に限定する一方、受け入れ可能病床を増やすことで医療の逼迫状況を起こしにくくしようとしたものと考えられる。この措置は、現在の医療制度を前提とすれば一定の合理性があったと言えなくもない。

### 3 負担の集中と医療従事者の疲弊

もっとも、その結果生じた事態は、決して望ましいものではない。上記のとおり、行政は医療機関に対して医療内容や病床数等に関して指示・命令を行う権限を有しないため、新型コロナ患者の受け入れ病床の増加は、行政からの協力要請の形になり、各医療機関は新型コロナ患者を受け入れるか否かを任意に決定することとなった。結果として、一部の医療機関のみが（大幅な設備変更や医療スタッフの再教育等の負担を甘受して）新型コロナ患者を受け入れることとなり、医療機関の間に負担の大幅な偏りが生じたのである。

加えて、一部の医療従事者への負担集中も生じた。すなわち、新型コロナ患者を受け入れる医療機関と受け入れない医療機関が併存する状況でも、医療機関の人員体制に関する公的な措置は基本的には行われず、外部からの応援や人員派遣はなかったため、各医療機関が内部で人員のやりくりをして感染症患者の診療にあたることを余儀なくされた。そのため、新型コロナ患者を受け入れる医療機関のスタッフは、感染症患者



の診療に不慣れな者も含めて継続的に新型コロナウイルス患者の診療に従事せざるを得ず、医療従事者間でも負担の偏り、ひいては多くの医療従事者が疲弊する状況が生じたのである。

このように、現実に存在する国内の医療資源（人や設備等）の多くは新型コロナウイルス患者の診療に振り向けられず、一部の医療機関・医療従事者に負担が集中する結果、見かけの感染症病床数とは乖離した「医療の逼迫」を生む状況が生じているように思われる<sup>\*3</sup>。

#### 4 まとめと展望

本稿では、「医療の逼迫」が生じる原因として、一部の医療機関・医療従事者のみに過度に負担が集中している状況があり、それは医療法の定める医療制度に内在する問題であることを指摘した。言い換えれば、今回の混乱の原因は、法制度にあるのである。

幸い、日本ではこれまで感染者数が一定水準以下に抑えられてきたため、不備のある医療体制の下でも「医療の逼迫」は現実化を免れてきた側面があるが、今後も同様の状況が続くとは限らない。このような一部の医療機関・医療従事者の「善意」に頼った手法で年余にわたるコロナ対応が可能になるとは考えられず、むしろ、大規模な行動制限の弊害が指摘される中では、感染者数がある程度増加することを織り込む形で医療体制の拡充を図ることが急務であると考えられる。そのため、不備のある医療制度を早急に改め、地域全体での負担の平等化や人員派遣等の公的な仕組みを整備することにより、新型コロナウイルス患者の受け入れ体制を大幅に強化する必要がある<sup>\*4</sup>。新型コロナウイルスの発生から半年以上が経過し、より長期的な視点から問題を捉え、改善を図ることが必要な段階に至っていると考えられるのである。

---

\*3 前注で紹介した山口教授の主張は、病床転換時の一時的な問題ではなく、継続的な負担の偏りを指摘することが本意だったとも考えられる。

\*4 本年8月、沖縄県での感染者数の急増を受けて、全国知事会は沖縄県の要請により医療従事者等を全国から沖縄県に派遣した。同様の状況は今後もたびたび発生すると予想され、この種の仕組みを法制度として恒久化する必要がある。

### (3) 新型コロナウイルス治療薬・ワクチンを迅速に 審査・承認するために思うこと

一般社団法人日本QA研究会 会長・代表理事

平山 佳伸

新型コロナウイルス治療薬として「レムデシビル」が令和2年5月7日に特例承認された。5月4日の承認申請から4日という迅速さであった。

特例承認制度は、ソリブジン事件、薬害エイズ事件を契機とした1996年の薬事法改正で導入された制度である。薬害エイズ事件では、加熱血液製剤の承認を何故早くできなかったのかという議論があり、また当時新興・再興感染症対策、テロ対策等の議論も重なり、海外で承認されているもので、危機対応時に必要とされるものがあるならば、通常の審査・承認過程ではなく迅速な承認ができるようにしておこうとして対応された経緯がある。同時に審査方法が外部専門家で構成された審議会による外部審査から医薬品医療機器審査センター（医薬品医療機器総合機構（PMDA）の前身組織）に所属する審査官による内部審査に変更されたこともあり、審査の迅速化も可能との期待もあった。

特例承認の制度については、薬機法第14条の3に適用対象品目の条件と承認後の対応原則を、同法施行規則第41条に特例とする内容を、同法施行令第28条に承認後に企業が行う必要があるとされる措置内容が規定されている。その概要は次のとおりである。

適用対象となる品目は、以下の3条件をすべて満たす必要がある。

①「国民の生命及び健康に重大な影響を

与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要なもの」である。

②「当該品目の使用以外に適当な方法がない」ものである。

③その用途に関し、外国（本邦と同等の水準にある医薬品の製造販売承認制度を有している国）において、販売・授与等が認められているものである。

特例の内容としては、通常必要とされる添付資料のうち、臨床試験成績のみの提出で良しとし、その他の品質、非臨床試験の成績は一定期日の後の提出でも可としている。すなわち、審査は臨床試験の内容を評価するだけで、その他の項目は、既承認国の審査内容を参考にすることになる。通常の審査に比べて簡略な審査になるため、承認後には安全性の監視を通常よりは強化し、治験時と同等なレベルで実施することになる。

すなわち、承認にあたって厚生労働大臣は、特例承認取得者に対して、副作用報告（重篤な場合は迅速）、使用成績調査並びにその他品質、有効性及び安全性に関する調査の実施及び報告、患者に対する「特例承認」であることのインフォームド・コンセント、販売先別販売量の報告、その他必要な措置を課すことができる。

これまでに新型インフルエンザウイルスが蔓延した2009年に2品目のワクチンが特例承認され、今回のレムデシビルは3品目目となる。

特例承認希望の品目が申請されると、3条件に適合していることを確認し、その品目名と承認がされている外国名（今回は米国）を政令で告示し、形式上、審査を開始したようにみえるが、実際は、ICHの進展で承認申請のための添付資料は欧米とは共通しているので、例えば、レムデシビルの場合は米国で緊急使用のための審査が始まった時点で、PMDAでも資料は入手しているはずで、5月1日に米国で緊急使用承認がされると、その審査結果を参考にPMDAの審査報告書が最終化され、4日の企業からの申請後に厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の委員に資料が送付され、7日に意見を聴いて、承認が行われたということだろう。承認にあたり、①医薬品リスク管理計画（RMP）の策定と実施、②全例調査と適正使用及び定期的報告、③追加的に実施した安全性評価とその対応、④最新情報を医療関係者に伝達、⑤適正な患者にインフォームド・コンセント後に使用するよう医師に要請、⑥添付資料の提出猶予は9ヶ月という条件が付されている。今後、ワクチンが外国で開発されれば、同様の手順で特例承認が行われるだろう。

また、ファビピラビル（商品名アビガン）のように既承認薬で新型コロナウイルス感染に適用が拡大される場合には、非臨床試験は薬理試験と臨床試験で有効性、安全性が証明されれば、優先審査で迅速に承認されるだろう。特例承認の場合と同様の添付資料での申請なので、実質的な審査期間は同じ程度になると予想できる。国産の新規ワクチンや新規治療薬の場合は、治験相談時から順次審査準備が開始され、臨床試験の終了をもって申請され、優先審査が適用される。品質、非臨床試験を含め、フルセッ

トの添付資料に対する審査になるため、特例承認審査よりも時間は必要だが、一般的な優先審査品目よりは格段に短期間で審査が終了するものと予想される。

いずれの場合においても、開発時間、審査時間は最短を図ることになるため、有効性の確認は確実に期する必要があるが、安全性の確認は最低限度となることが予想される。安全性に関するデータは、承認後の使用時にほとんどを依存することになるだろう。この状況で、承認後の一定期間は治験時の管理体制に準じた安全監視体制が必要である。使用する医療機関・医師・患者人数の限定、使用時のインフォームド・コンセントや使用後のフォローアップ、使用成績や副作用の情報収集の徹底などを計画しておく必要がある。注射薬は医師の管理下や入院時に使用するため管理が比較的しやすいが、経口薬は外来や処方箋で外部の薬局で投薬されることが多く、あらかじめの医療関係者間での情報の共有や患者への情報提供の徹底が重要になる。さらに管理が困難なのはワクチンの場合で、接種人数の計画的な拡大や接種後の状況把握の徹底、収集された情報の定期的評価の体制を整備しておく必要があるだろう。接種の必要性が高く、インフォームド・コンセントが取りやすく、接種後の情報も収集しやすい医療関係者の集団から接種を開始するのも一案かも知れない。

全世界的な緊急事態時には医薬品の開発が世界で活発になるが、開発能力の差が出るのも確かである。日本は欧米に比べ、開発速度、特に臨床試験の実施速度が明らかに劣りしている。しかし、承認後の安全性情報の収集では貢献できるものと期待している。



### 3. <連載>

## (1) 製薬企業の研究所とアカデミアでの経験談から 第2話

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 前副センター長

五十嵐 隆

#### 医薬品開発を取り巻く環境の変化

臨床開発に係る費用の高騰により、グローバル企業は合従連衡を行い、研究開発費用の効率化を図ってきている。宮田俊男氏（日本医療政策機構エグゼクティブディレクター）は著書「製薬企業クライシス－生き残りをかけた成長戦略－」（エルゼビア・ジャパン、2014年）のなかで「…今後10年後に内資系の製薬企業は2～3社に集約されるかも知れない。そうしないと巨大メガファーマとグローバル市場で渡り合うことは難しいことになる。」と辛辣なことを述べている。2016年の製薬企業における米国研究製薬工業協会（PhRMA）の資料では、米国企業の研究開発費で、臨床開発費用（第I～IV相で計65%）が基礎/前臨床の費用21%を凌駕している。製薬企業の研究所の主要な役割は本社開発の新規化合物を日本で承認取得するためのサポート機能である。近年、医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、承認申請資料パッケージにおいて、日本独自の追加の動物試験など求められることはほぼなくなった。また、開発業務受託機関（CRO）各社の受注範囲が拡大し、製薬会社にとってPMDA承認申請資料一式の作成の多くは、自前の研究所の手を煩わせることなくCROへの委託で効率よく賄えるようになってきた。

かつて生活習慣病をターゲットとした低

分子新薬のブロックバスター商品（年間1000億円以上の売り上げ）が多くあったが、現在はゲノム医薬品が主流となり2017年世界の大型医薬品ランキングTop10で7品目がバイオ医薬品である。開発ターゲットは、アンメットメディカルニーズ（UMN）、個別化医療、ゲノム医療となっている。

#### グローバル製薬企業の日本研究所

筆者が勤務した外資系製薬会社の本社機能および中央研究所はドイツに在る。日本の研究所の主要な役割は本社開発の新規化合物を日本で承認取得するためのサポート機能である。上述のように、企業の研究所でPMDA承認申請のための業務量は減少してきていると思われる。日本における外資系製薬会社の研究所の多くが閉鎖してきたことの一因と思われる。

製薬会社の日本における研究所の研究者が果たすべき役割として、日本アカデミアの技術をより一層グローバルに向け積極的に発信する必要があると考える。企業研究所の利点は新薬のシーズおよび開発中止となった多くの化合物を有していて、それらを利用して、日本のアカデミアの優れたアイデア、技術と協同して成果を出し、海外に発信し続ける努力が肝要と思う。その過程で企業研究者は専門知識を増やし、その成果を論文にすることにより学位を取得す

ることも可能となる。このような考え方、進め方は日本に存在している内資外資製薬企業の研究者が生き残る方法の一つと考える。

グローバルな製薬会社にとって日本に研究所があることが必須であるための条件のひとつは、グローバル開発に不可欠なデータを生み出す機能であろう。日本のアカデミアにおける臨床研究、臨床試験との連携による発信が重要であると考え。

### 臨床研究と研究倫理

安倍政権が発足時に掲げた経済再生に向けた取り組みの一つに、日本再興戦略があり、医療イノベーションの促進が策定された。医療産業は成長している一方、世界に比べ日本の成長力は低い。日本の基礎研究は強いが、臨床研究は弱く、欧米で先行し日本における臨床開発は遅れている。この対策として2012年から医療イノベーション5か年戦略2012がスタートした。その一つが臨床研究中核病院事業である。

一方、臨床研究に関して、ディオバン®事案、STAP細胞捏造など多くの臨床研究の不正事案が続出した。不適切な臨床研究で最も多いのが、臨床研究に関する倫理指針が遵守されなかった研究である。データの信頼性に係る研究不正であり、臨床研究の研究倫理が改めて強く求められた。各大学病院を中心とするアカデミアにおける医師主導臨床研究の整備が急務となり国を挙げて進めることとなった。従来の臨床研究倫理指針は大幅に改定され、臨床試験を実施する各施設は臨床データの質の担保を確保すべく支援体制を整備するようになった。必要に応じて製薬企業臨床開発経験者を招聘して充実を図る施設も多い。信州大学医

学部附属病院も、従来の治験管理センターを改組し臨床研究支援センターとして、専任の教授職（5年間の特定雇用）を公募することとなった。筆者は、2014年10月にその職に就任した。

臨床研究のデータの信頼性を確保するには、治験と同様ICH-GCPに準拠して臨床試験を実施するのが最善であることは言を俟たない。企業治験の場合、一切の治験の進捗管理、データ管理、試験結果の信頼性確保など一連の支援活動はすべて依頼者の製薬企業が担う。しかし、医師・研究者主導の臨床試験は、企業からのそれらの支援はなくアカデミア自ら行わなければならない。最近制定された臨床研究法により規定される特定臨床研究は、ICH-GCP並みの質の担保が求められ、認定臨床研究審査委員会（CRB）の審査にパスすることが必要となる。CRBは厚労大臣が認可した施設で、現在全国で90余りある。治験のIRBに相当するものである。医療法に基づき指定された臨床研究中核病院は、ARO（Academia Research Organization）と呼ばれる支援体制を構築し装備している。CROのアカデミア版と呼ばれるもので、医師主導臨床研究を支援するすべての機能を有している。非拠点の地方大学である信州大学では、それだけの人的、財政的余裕はなく最低限の支援体制を整備することになった。最低限必要な機能として、CRC（臨床研究コーディネーター）のほか、モニタリング、データセンター、プロマネ（プロジェクトマネジメント）などが必要となる。

次号では、アカデミアにおける臨床研究を支援するスタッフの内容と特性について述べたいと思う。

## (2) 学会の思い出話

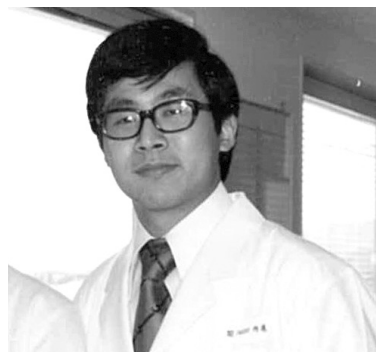
大塚メディカルデバイス株式会社

内藤 真策

昨今は、コロナ騒ぎで学会が Web 開催になり、話す側はパソコン相手、聞く側はパソコン画面を見て聞いて、なにか物足りないのは私だけでしょうか。学会では沢山の方々に出会い、議論して自分の経験を深めます。それと比べると、Web 開催では「ヒトとの出会いから学ぶ」の面までフォローするのは難しいのかもしれませんが。

私は、1977年に(株)大塚製薬工場に入社しました。会社の研究が楽しくて、ひたすら実験動物と向き合う生活でした。そして、1990年の梅雨の頃に、室長から、第3回 ISSX に行ってみないか、との話を受けました。大塚製薬の清水 剛文部長が部下2名と参加されるので連れて行ってもらえとの事。寝耳に水で初めての海外出張でしたが、引率の清水部長の指示に従って出発の日を迎えました。ただ、私のホテルは申し込みが遅かったため、学会会場の Hotel Del Coronado に宿泊できず、学会事務局の紹介で会場近くの The El Cordova Hotel に一人で宿泊です。

出発の日、徳島空港で、大塚製薬の清水部長から、同行する笹部研究員と永澤研究員を紹介いただき、最初の目的地のカンサスを目指しました。カンサスでは大塚製薬から試験委託をしていました CRO と大学を訪問しました。そして、ロサンゼルス経由で、学会 (Third North American ISSX Meeting) が開催されたサンディエゴに到着しました。空港から Hotel Del Coronado にタクシーで移動



内藤：1977年の入社後配属先にて

し、ホテルの玄関に到着しますと、清水部長から、内藤君のホテルはあっちだから歩いて行けるよ、指をさされ、荷物を引いてプチ一人旅になりました。清水部長の心遣い(可愛い子には旅をさせよ?) かもしれません。心細いし分からないし、異国の地で徒歩だし、信号あたりで道を聞いても、余り通じていないようだし。なんとかホテルを探し当てると、壮観なメキシコ風リゾートホテルの Hotel Del Coronado と比較にならない木造2階建ての古いホテルでした。フロントでチェックインしようとする、早すぎたため30分ほど待ってくれとのこと。ここまでの英語のもどかしいこと。とにかく発音がダメなので、通じない。読むと話すは大違いと思い知りました。翌日、このフロントのおばさんから、「食事をしているかい?」と心配されて、裏のレストランの割引券を頂きました。このレストランには5年前にプライベートで食事に行きました。

北米 ISSX meeting は薬物動態の学会として有名で、2年に1度の割合で開催され、1990年は、学会が発足して6年目(第



3回)でした。学会のテーマは、"Modern Perspective in Xenobiotic Metabolism"で、会場は天井の高い円形のヴィクトリーホールが使用されていました。学会では、私共が日常の業務としていた承認申請の薬物動態研究も多く、吸収・分布・排泄、代謝動態、薬動力学、代謝物の分析、等のテーマをチェックしました。

参加者は総数350人程度で、やはりアメリカ、カナダの方が多かったようですが、日本からも慶応大学医学部教授の加藤隆一先生をはじめとして35人ほどの参加があり、武田製薬、藤沢製薬、田辺製薬、第一製薬、三共、大日本製薬、第一化学薬品等の方が参加されていました。他にも、東京薬科大学臨床生化学教室教授の須賀 哲弥先生、昭和大学薬学部助教授の吉田 武美先生にご挨拶しました。

学会は講演とポスターセッションに分れ、講演は2会場で各分野の基調講演が多かったように思います。ポスターセッションは3日間で約200の演題を集め、2回の討論時間は活況を呈していました。大塚製薬からもLC-MS分析法の感度を上げる工夫についてポスター発表されました。私にとってもポスター内容は新鮮で学びやすく、楽しくゆっくり拝見させていただきました。毎日、ポスターの討論時間になると参加者がほぼ全員集って活況を呈する光景に圧倒されました。科学を熱く語り凄い熱気です。会話が通じないと、単語のやり取りになり、それなりに意思疎通ができました。内容的には我々とほぼ同等の発表もあり、自信がつき、今回は見る側から見せる側になるように努力したいと感じました。その後、ISSXで報告しましたが、内容に食いつかれて苦戦した思い出もあります。

学会主催の懇親会ではエームズテストで有名なDr. Bruce Amesの基調講演があり、殺虫剤関連の話題について述べられていました。

加藤 隆一先生は学会3日目に講演をされ、その分科会の座長と他の演者を招待し、日本薬物動態談話会(当時の名称)からの参加者を交えて懇親会が企画され、情報交換の場として大変に有意義でした。清水部長から加藤 隆一先生を紹介いただき、数年後に薬物動態談話会の幹事を担当し、その後に常任幹事になり、現在まで30年のお付き合いに繋がりました。須賀 哲弥先生に挨拶し、その後のISSXで同じホテルに宿泊したため意気投合し、先生が退官されて青森大学薬学部長を経て引退された今も、長く親交を深めています。吉田 武美先生にも紹介いただき、ホテルが同じで、同窓(徳島大学)の縁もあって、近くのバーにご一緒し、その後もいろいろと相談にのっていただきました。メルクに勤務の千葉 雅人氏も紹介いただき、その後、万有製薬に移られた時に再会し、そして薬物動態談話会の常任幹事としてご一緒に活動しました。引率の清水部長の存在が大きかった学会です。

私の研究人生は、この学会を契機として、内向きから外向きに大きく舵を切ることができ、多くの部下を国内留学させ、研究チームとしては1994年から論文発表を開始しました。また、2003年に私も京都大学 博士(薬学)を取得しました。学会は学ぶものですが、学ぶ内容、受け止め方は様々です。私は、このISSXで科学以上にヒトとの接点を学んだことが大きな思い出となりました。ISSXは、30年間変わらずに今も続く私の交流の原点です。

# 4. HAB 研究機構 会員の頁

HAB 研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、その他ヒト組織の有効利用に関することなど、多岐に渡る御意見・感想を掲載しています。

## Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社の紹介

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社  
統合トランスレーショナル研究 ヘッド<sup>1</sup>  
セールス・マーケティング<sup>2</sup>

伊井 雅幸<sup>1</sup>、高橋 絵美<sup>2</sup>

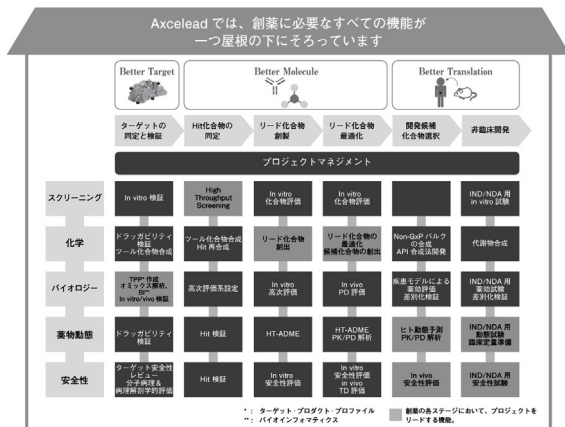
Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 (以後、Axcelead) は、武田薬品工業株式会社の創薬プラットフォーム事業を継承し、創薬研究の全ステージで創薬を志す皆様をサポートする国内初の創薬ソリューションプロバイダーとして2017年7月に設立いたしました。2019年4月には、創薬維新ファンドの中核事業会社として武田薬品工業から独立した企業として再スタートを遂げています。

私たちの強みは、オリジンである武田薬品工業の膨大な創薬データ (~2017年6月末分) を活用できること、業界最大級の化合物ライブラリ、業界をリードする研究基盤インフラ、そしてなんとと言っても、製

薬企業で実際に創薬研究を行ってきた豊富な知識と経験・技術を持つ創薬研究者が多数在籍していることです。非臨床研究に必要なほぼ全ての機能と経験豊富な研究者が湘南アイパークの一つ屋根の下にすることで、創薬研究のあらゆるステージの課題にワンストップでソリューションを提供いたします。

### Axcelead が追求する3つの Better

私たちは3つの Better : 「Better Target」・「Better Molecule」・「Better Translation」の追求が、創薬への挑戦力を高めると考えています。よって、提供している IDD (Integrated Drug Discovery: 統合型創薬研究



Axcelead は、お客様とともに創薬の3つの Better を追求します

- Better Target**
  - 臨床サンプル / 臨床データ解析によるターゲット同定
  - 検証のための病態モデル & ツール
- Better Molecule**
  - 大規模化合物ライブラリーを用いた HTS によるヒット化合物選出
  - リード化合物の創製と最適化
- Better Translation**
  - IND/NDA 申請試験
  - ヒト PK/PD および薬物相互作用予測
  - 患者層別化、薬効予測、毒性予測を目的としたバイオマーカー探索

\*: 様子はお客様よりご提供いただきます

支援) サービスにも3種類の大きなサービス群があります。

1つ目は創薬ターゲットに関連するサービスです。バイオインフォマティクス、遺伝子・タンパク質・代謝物の独自オミクスプラットフォームと専門家を有しており、ターゲット検証のためのCRISPR/Cas9を用いた遺伝子改変動物作出実績も豊富にあります。500以上のターゲット検証を行った研究者達がこれらを最大限に活用し、創薬ターゲットを見出すところからサポートしています。

2つ目は候補化合物の創出です。業界最大級の化合物ライブラリからHTSで見出されたHit化合物は、開発候補化合物へと展開・最適化する「モノづくり」のフェーズに入っていきます。ここでは質の高い「デザイン-合成-評価-解析」のサイクルをスピーディに回すことが重要ですが、過去の創薬経験に基づいて構築したドラッグデザインアルゴリズムおよび、湘南アイパークに集約された評価機能が、このサイクルを支えています。

最後は候補化合物をINDに導くサービスです。多数の創薬プロジェクトをINDに導いた経験豊富なコンサルタントを含むメンバーが、適切な申請用データパッケージをデザイン・実行することで、非臨床開発期

間の短縮に貢献します。また、プロジェクトの意思決定をする上で重要なPK/PD予測についてはオランダのLAP&P社と提携してPK/PDシミュレーションを構築しており、非臨床から臨床ステージまでのシームレスなModeling & Simulationの提供が可能です。

## 新たな創薬パラダイムへの取り組み

アンメットニーズの高い疾患に対して画期的医薬品を創出するためには、従来の基礎研究から臨床への橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)だけではなく、臨床で得られた知見や臨床検体を解析して基礎研究・創薬研究に活用するリバーストランスレーショナルリサーチ(rTR)の重要性が高まっています。また、rTRにより明らかになった新たな治療仮説にアプローチするために、核酸や細胞等の新規モダリティによる創薬も盛んに行われており、Axceleadではこのような新たな創薬パラダイムに対しても取り組んでいます。

### 1. フェノティピックスクリーニング

iPSC由来細胞等のヒト細胞を用い、Cell imager、qRT-PCR、TR-FRET等を駆使して、細胞の各種表現系変化を指標としたスクリーニングを行います。また、フェノティピックスクリーニング用の独自ライブラリを有しており、スクリーニング系に最適なライブラリを選択することでHit化合物を高い確率で見出すことが可能です。また、Hit化合物の探索だけではなく、その作用機作解析や標的分子の同定もサポートします。

2. オミクス解析、免疫フェノタイピング  
臨床サンプル(血液、CSF、各種組織)を用いて、各種オミクス解析を行い、バイオインフォマティクスを活用しながら

ヒット/リード探索、ドラッグリポジショニング、  
ターゲット/パスウェイ同定等に適応可能なフェノティピックスクリーニング

#### ◆ 多様性、生物学的情報豊富なライブラリー

- ・ダイバーシティー
- ・フォーカス(ターゲットクラス別等)
- ・アノテーション  
(FDA承認薬を含む社内外の化合物)

ライブラリ

#### ◆ 統合型サービスの提供

- ・細胞構築
- ・プラットフォーム  
Reporter, RT-PCR, HCA etc.
- ・iPS細胞、Primary細胞使用可
- ・CRISPR CAS KO screen  
(Array型、Pooled型可能、但しライブラリーは依頼者様より提供)
- ・HTS adaptationからも対応可

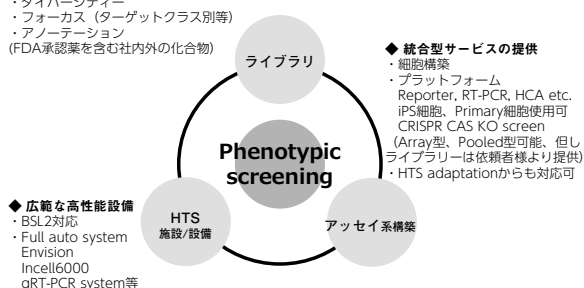
#### ◆ 広範な高性能設備

- ・BSL2対応
- ・Full auto system  
Envision  
Incell6000  
qRT-PCR system等

HTS  
施設/設備

アクセシ系構築

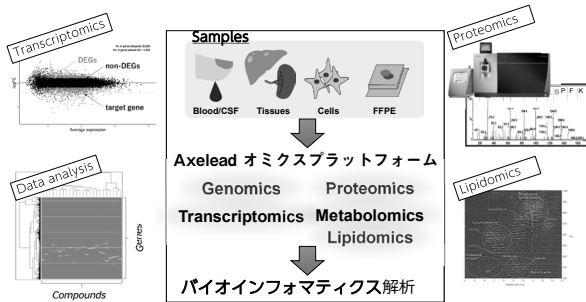
Phenotypic  
screening





オミクスプラットフォーム

臨床検体や培養細胞からデータを取得するための、オミクス解析のプラットフォームとデータ解析のためのバイオインフォマティクス技術を有しており、新規探索の戦略を強力にサポートします



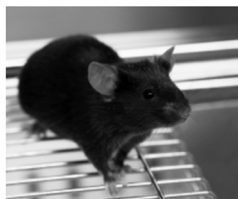
ら、創薬標的分子やバイオマーカー探索、患者層別化等に貢献します。リン酸化プロテオーム、インタラクトーム、細菌代謝物、従来のメタボローム解析では検出できないイオウ代謝物、AmpliSeqによる核酸のオフターゲット評価等、ユニークなオミクスプラットフォームも有しています。また、血液やリンパ組織を中心とする各種組織中の多様な免疫細胞をFCMを用いて分画・定量するイムノフェノタイピングの経験も豊富で、血液では30種以上の免疫細胞の解析が可能です。

3. 遺伝子改変動物

CRISPR/Cas システムを活用し、種々の遺伝子改変マウス、ラットを作製するとともに、フェノタイプ解析を行います。作出開始から3か月でまとまった数のHomo KOを試験に提供できるため、短時間で標的分子の検証が可能です。また、ヒトの遺伝子点変異を模した遺伝子改変

遺伝子改変動物の例

Col4a5 R471Xマウス



アルポート症候群患者と同様な遺伝子変異を有し、腎機能低下や線維化等の慢性腎臓病態を示す

MC4R KOマウス



過食を呈し、NASH患者でみられるような肥満とインスリン抵抗性を示す

やイントロン/エキソン構造を残したままヒトの遺伝子をノックインすることも可能で、ヒト選択的な化合物の評価だけでなく、エキソンスキッピングを指向した核酸医薬の有効性評価にも有用です。

4. 免疫抑制動物モデル

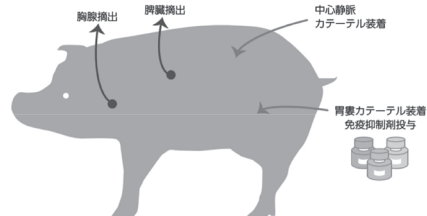
再生医療製品候補のヒトへの外挿性の高い評価法として、ブタやサル免疫抑制モデルを構築しており、テーラーメイドで免疫抑制剤の投与量をコントロールすることにより、最適な免疫抑制状態で移植細胞の生着等を評価します。また、心不全やI型糖尿病を惹起させることにより治療効果の評価も実施しています。大動物が利用できない疾患モデルの場合は、Axcelead 独自の超免疫不全マウスにゲノム編集を行うことで病態モデルを作製することも可能で、様々な再生医療の試験をサポートします。

Axcelead は他にも薬理、薬物動態や安全性試験等、非臨床研究に必要な創薬プラットフォームを揃えています。「創薬に携わる人々に寄り添うベストパートナーとして、画期的な医薬品の創出に貢献する」というミッションのもと、私たちはお客様のパートナーとして創薬研究のあらゆる課題に日々挑戦しています。

免疫抑制動物モデルの例

免疫抑制ブタ

- > 外科的手術および免疫抑制剤投与により免疫抑制状態にします
- > 本モデルを用いて、異種移植やヒト細胞由来再生医療等製品の評価が可能となります。



## 5. 会議議事録

### (1) 第46回理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2020年6月11日（木）16:00 - 17:00

開催方法：WebExにて

事務局から定款に基づく定数を満たしたので本会議は有効に成立した旨が報告された。

#### 審議事項

1) 2019年度活動報告案：千葉 康司総務委員長より、2019年度活動報告案について説明を行った。今年度は、湘南アイパークで血液供給事業を立ち上げるため、厚生労働省血液対策課石川 直子課長を訪問して血液法および関連通知について、東京医科大学落谷 孝広教授、東北メディカル・メガバンク岸 直子教授らを訪問して血液の保存方法などについて情報収集を行った。また、倫理委員会を Central IRB に改組して、ボランティアから研究目的に供血してもらうための手続き書類等を整備した後に、アイパークのベンチャー企業からの申請を受け審査を行った。そして、承認された研究計画に対し、6回、計13人のボランティアから採血を行ったことが報告された。また、2020年2月から、4回人試料委員会を開催してまとめた「製薬と日本社会 - 創薬研究の倫理と法 -」を3月10日に上智大学出版から上梓したことが報告された。ヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、脳、小腸を供給したことが報告された。審議の結果、2019年度活動報告案は理事会案として満場一致で承認された。

2) 2019年度決算案：五十嵐 隆財務委員長より、2019年度決算案について説明を行った。会費・入会金収入に関しては、今年度

5名が正会員として新入会し、賛助会員は3社退会したことが報告された。また、事業収入は昨年度の約3%の収入減になったものの、5年間にわたる過払い輸入消費税が還付されたため、当期純利益は25,159,678円となった。

次に、楠田 行夫監事より、5月22日に市川事務所内会議室において深尾 立理事長、五十嵐 隆財務委員長、渡邊 伸明副委員長の3名はWebExにて参加し、伊藤・細矢税理士法人佐々木 宏之税理士立会いのもと、横澤 良和監事、楠田 行夫監事両名で証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

3) 2020年度活動計画案：千葉 康司総務委員長より、2020年度活動計画案について説明された。質疑応答の結果、2020年度活動計画案は理事会案として満場一致で承認された。また、学術年会、雨宮プロジェクトについては、担当から以下の詳細が説明された。

・第27回HAB研究機構学術年会長 梅原 健理事から、当初5月21日から開催を予定していたがCOVID-19の拡大を受け緊急事態宣言が発令されたため9月3日に延期したが、緊急事態宣言は解除されたもののまだ連日東京および近隣県で新規患者の発生が報道されているため、今後Web開催も視野に入れ準備しなければならないと考えていることが説明された。千葉 康司理事、楠

坂 章博理事、關野 祐子理事から最近薬理学会関東部会が Web 開催されたこと等が説明された。協議の結果、Web 開催であれば遠方の人も COVID-19 を心配すること無しに参加できるメリットもあるため、今後の推移をみながら HAB も Web 開催にむけた準備もすることとした。梅原理事からは 9 月までの日取りを考えると 7 月末までには通常開催とするか、Web 開催とするかを判断したいと補足され、了承された。

・オブザーバーとして参加された前田 和哉正会員より、筑波大学消化器外科小田 竜也教授との共同研究について説明された。2019 年度は 16 検体の小腸組織の提供があり、結果の一部を Drug Metabolism Disposition 誌に投稿するまでに至っていて、2020 年度は研究項目を増やして行く予定であることが説明された。平林 英樹理事から、HAB としてヒト組織の有用性を全国に発信

するためにも、この小腸組織を今後多くの研究者で評価出来るようにしていくことが重要であると述べられ、猪口 貞樹理事からは、現在海老名総合病院で、大腸がんの定型切除は、結腸、直腸あわせて年間 200 件程度行われているため、これを提供できるようにするための方策を検討していることが説明された。

4) HAB 研究機構 2020 年度予算案：五十嵐隆財務委員長より、配布資料 10 ページに基づき 2019 年度予算案について説明を行った。平林 英樹理事より、アイパークで HTC 事業を開始するにあたっての賛助会員の増加について質問があり、事務局から 3 社の新入会があったことが説明されたあと、協議の結果 2020 年度予算案は理事会案として満場一致で承認された。

以上



## (2) 第18回社員総会議事録（抜粋）

日時：2020年6月11日（木）17:00－17:30

開催方法：WebExにて

出席者数：43名（内委任状23名）

総社員数：74名

### 審議事項

第1号議案：HAB研究機構2019年度活動報告

第2号議案：HAB研究機構2019年度決算報告

第3号議案：HAB研究機構2020年度活動計画案

第4号議案：HAB研究機構2020年度予算案  
事務局から本日の総会は定款所定数を満たしているため成立する旨が告げられた。次に、議長の選任方法を諮ったところ、満場一致をもって深尾立理事長が選任され、以下の議案が審議された。

1) 第1号議案：2019年度活動報告

千葉康司総務委員長より、2019年度活動報告案について説明を行った。今年度は、湘南アイパークで血液供給事業を立ち上げ、Central IRBで審査/承認後6回、計13人のボランティアから採血を行った。2019年度活動報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

2) 第2号議案：2019年度決算報告

五十嵐隆財務委員長より、2019年度決算

案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、監事を代表して楠田行夫監事より、5月22日に市川研究所において深尾立理事長、五十嵐隆理事、渡邊伸明理事の3名はWebExにて、伊藤・細矢税理士法人佐々木宏之税理士立会いのもと、横澤良和監事、楠田行夫監事両名で証憑書類を精査した結果、適正に運用されていることを確認したとの報告があった。決算報告について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

3) 第3号議案：2020年度活動計画案

千葉康司総務委員長より、2020年度活動計画案について説明を行った。2020年度活動計画案について議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

4) 第4号議案：2020年度予算案

五十嵐隆財務委員長より、2020年度予算案について詳細に説明を行った。これについて特段の質問がなく、満場一致で承認された。

以上

### (3) 第4回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2020年1月14日(火) 18:00 - 20:00  
場所：東京駅地下八重洲倶楽部第1会議室  
事務局より定足数の確認があった後、猪口委員長が議長となり第4回 Central IRB が開催された。

#### 審議事項

1) 申請者が入室して、会社説明、そして研究計画について説明した。以下に委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。  
有江委員：特定疾患を対象とした創薬研究ということだが、何故健常人血液が必要になるのか。

申請者：本研究は Phase I 試験を開始するにあたって、血液中のバイオマーカーを検索する目的で行うものなので、健常人が必要となる。

有江委員：それでは、除外規定を詳細に記載したほうがいいのではないか。また、男女2名の血液を希望しているようであるが、2名で十分なのか。

申請者：除外規定は追記する。今回はとりあえず男女2名で実験を行い、個人差や性差が大きいようであれば、それを次回以降の参考としたいと考えている。

小林委員：Phase I のボランティア募集をしているが、健常人といっても様々な人が応募してくる。

以上の質疑・応答を経て、採血直前に健康診断を実施することは現状では困難なため、「直近の健康試験で異常等が指摘されていない」といったチェック項目を第2次説明文書・同意書に追記することとした。

俵木委員：バイオマーカー探索として mRNA の発現量の変化を測定する計画だが、疾病等の関連は分かっているため、結果

の開示は考えていないということか。

申請者：その通り。

楠原委員：医療上の価値が現時点では分からないのだろうが、これは実験を行ってみたいと何ができるかは分からないとも考える。しかし、今回はオミックス研究のような網羅的データ解析では無いので、開示が必要になるとは考えない。

以上の質疑・応答を経て、創薬研究で行う研究は、健康診断等で行う血液検査のような機器のバリデーション等を必須としておこなう検査でもないため、結果の開示は不要とし、「ただし偶然に重大な・・・」以降の文章を削除する。なお、オミックス研究のような網羅的データ解析を行う研究計画が申請された場合には、結果の開示の必要性を検討する。

有江委員：研究終了後、最大5年間サンプルを保存するとしている理由はなぜか。

申請者：今回のバイオマーカー探索研究の後に、学会・学術誌等で関連バイオマーカー等が発表されたような場合に、弊社もその確認を行いたいので、5年間は保存することとした。

有江委員：ボランティアには1年間の研究計画を説明して同意を得るため、研究機関終了後に保存サンプルを研究に供するためには、再同意取得が必要となる。ただし、この場合はオプトアウトという手段もある。以上の質疑・応答を経て、申請者は試料の保存期間等を再度検討して、計画書を修正する。

小林委員：同意書中に「管理者」、「研究用血液提供ボランティア事務局」といった実態の分からない表現があるので、これは修

正して欲しい。

以上の質疑を経て、審査をおこなった結果、以下の6項目について追記・修正することを条件に、全会一致で条件付承認とした。

①研究計画書、2.5 3) 対象者の条件、年齢・性別：「健康な成人男性および成人女性」を修正し、必要な除外規定を追記する。

②研究計画書、3.1 2) 保管と廃棄方法：「最大5年間保存する。」について再度検討を行い、同意書等と整合性をとる。

③説明文書・同意書、5.3 予想される有害事象：採血医師、看護師の対応を補足する。

④説明文書・同意書、7. 解析結果の開示：ただし以下を削除。

⑤説明文書・同意書、8. あなたの個人情報保護について：管理者、研究用血液提供ボランティア事務局を適宜修正する。

⑥新鮮血提供への同意書、5. (採血量 mL)：削除。

2) HABが供給する皮膚試料を用いた研究の審査手続きについて

事務局より、以下の経緯が説明された。

1998年に厚生科学審議会答申としてまとめられた「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について－医薬品の研究開発を中心に－」では、倫理委員会を医療機関、組織収集・提供機関、研究開発実施機関のそれぞれに設置する必要があるとしていたため、研究者の所属機関の倫理審査に加え、組織の収集・提供機関であるHABも倫理審査を行ってきた。一方、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、2014年12月22日、以下、「医学系研究指針」)では、「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」

を用いた研究は、指針の適応外としていて、倫理審査委員会の承認等が必須無くなっている。そして、昨今凍結皮膚試料はHAB以外のベンダーから容易に購入できるようにもなっていて、「既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」を用いた研究となっていると考えられ、賛助会員企業からもそのような指摘を受けるようになってきた。以上の経緯から、今回理事長より本委員会に、皮膚試料を用いた研究の審査手続きの在り方について諮問があったことが説明された。

有江委員より、NDRIがご遺体から摘出される臓器、組織を用いた研究計画について、所属長の承認のみで良いとしているのであれば、当委員会の審査を必須とすることはできないという見解が示された。特に異論なく、本委員会は、ヒト皮膚試料を提供するための書類手続きはNDRIと同様に、研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会、または研究機関の長が当該皮膚試料を用いた利用計画を承認し、さらに当該研究機関にヒト組織取り扱い規程が整備されていることを条件として供給を可とする答申をまとめ、理事長宛に送付することとした。

3) 人を対象とする倫理指針研修会について事務局より、医学系研究指針では、「研究機関の長の責務として研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を当該研究機関の研究者等が受けことを確保するための措置を講じなければならない。また、自らもこれらの教育・研修を受けなければならない。」としていることから、当研究機構がiPark内の教育・研修等を実施できないバイオベンチャー企



業向けに研修会を企画した経緯が説明された。

なお、第1回についてはすでに企画を進めており、以下の通り1月27日に開催する。

#### 2020年第1回人を対象とする研究倫理指針研修会

日時：2020年1月27日15時から16時

会場：iPark Amphitheater

講演：研究倫理指針の基本的な考え方

町野 朔先生（上智大学名誉教授）

創薬研究に於けるヒト組織活用

月見 泰博先生（武田薬品工業）

なお、2020年はあと2回研修会を開催して、猪口 貞樹先生、有江 文栄先生にご講演をお願いしたいと考えている。

#### 4) 採血実施報告

事務局より、第2回 Central IRB で審査・承認した研究計画に基づいて、11月11日、1月10日に採血が無事行われたことが報告された。なお、この2回の採血前には、千葉 康司 HTC 副センター長が採血ドナーに対して説明文書を理解しているかを確認して署名し、引き続いてドナーが署名、捺印したことが報告された。

以上

## (4) 第5回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2020年2月3日(月) 18:00 - 20:00

場所：東京駅地下八重洲倶楽部第5会議室

事務局より定足数の確認があった後、猪口委員長が議長となり第5回 Central IRB が開催された。

### 審議事項

1) 申請者が入室して、会社概要および研究計画について説明した。以下に委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。

有江委員：創薬プロジェクト終了時まで保管ということだが、この創薬プロジェクト終了時とは何時のことか？指針では、「少なくとも当該研究の終了について報告された日から5年を・・・」となっている。

猪口委員長：薬事承認までということか。

申請者：自分たちはベンチャー企業なので、臨床試験の結果次第ではライセンスアウトや、買収されることも想定されるため、創薬プロジェクト終了時という表現を用いた。有江委員：そのようなことまで想定することは求められていない。指針が求めている、5年を越える出来るだけ長い期間保管すればよい。なお、今回の試験計画では、試験を外部に委託する予定とのことだが、申請者が委託研究先のデータも管理することになっているのか。

申請者：委託研究データは契約書に基づき、委託先で管理することになる。

楠原委員：そもそも抗がん剤のバイオマーカーをなぜ健常人血液で検索するのか。

申請者：今回の研究はサロゲイトとも言い、抗がん剤の効果を判断できるような代用マーカーが血液細胞中にあるかどうかを検索する。

佐々木委員：当該業務内容の記載が無い。

申請者：申請者の社内で試験系を立ち上げてから委託することになるが、現時点で分かっている範囲内で加筆する。

行弘委員：同一ドナーの血液を希望しているのは、実験条件を決めるまでか。

申請者：その通り。

以上の質疑応答を経て、審査を行った結果、以下の9項目について追記/修正をすることを条件に全会一致で条件付き承認とした。

#### ①研究計画書

2.5 2) ボランティア数・検体容量を分かり易く記載する。

2.5 4) 対象者設定根拠を分かり易く記載する。

2.5 5) 希望検体容量根拠を分かり易く記載する。

3.1 2) 委託先での保管と廃棄方法を追記する。

3.3 2) 実験に係わる情報および保存期間を具体的な年数に変更する。

7. 委託先でも業務内容を記載する。

#### ②血液提供についての説明文書

4. ご協力いただくボランティア条件について、最大5回の採血を依頼するわけだが、

同意撤回はいつでも可能なことを追記する。

9. この研究から章実知的財産権について、経済的利益が生じた場合の利益の帰属先を追記する。

#### ③同意書

研究期間内に最大で5回の採血を依頼することがあることを明確に記載する。

2) 第4回委員会で条件付き承認となった案件：本委員会からの指摘項目が訂正されていることを持ち回りで確認済みのため、全会一致で承認とした。

#### 3) 研究倫理指針研修会報告

事務局より、第1回人を対象とする倫理指針研修会が1月27日に開催されたことが報告された。町野 朔委員から「研究倫理の基本的な考え方」、月見 泰博氏（武田薬品工業）から「創薬研究に於けるヒト組織活用」と題してご講演をいただき、会場のAmphitheatreには、立ち見の聴講者もでて盛況に終えることができた。なお、第2回研修会は有江 文栄委員に、第3回は猪口 貞樹委員長にそれぞれ講演をお願いして、企画をすすめている。

以上

## (5) 第6回 Central IRB 議事録 (抜粋)

日時：2020年7月31日(月) 18:00 - 19:00

場所：WebExにて

事務局より定足数の確認があった後、猪口委員長が議長となり第6回 Central IRB が開催された。

### 審議事項

1) 申請者が入室して、会社概要および研究計画について説明した。以下に委員からの質問と、申請者の回答の概略をまとめた。

猪口委員長：想定している作用機序と心機能の回復にはどのような関係があるのか。

申請者：心不全にともなって浮腫ができてしまうと梗塞巣を中心に水分バランスが崩れ収縮不全に至る。このバランスを整えることで、心機能が回復してくると考えている。

楠原委員：心臓から組織を採取して自家移植を考えられているようだが、心臓からしか採取できないのか。

申請者：臓器特異性があるのではないかと考えている。

楠原委員：患者の心臓から組織をとることは可能なのか。

申請者：カテーテル生検の方法で組織を採取することは可能である。

楠原委員：継代培養の影響やセルライン化については検討するのか。

申請者：セルライン化、永続的な継代培養は想定していない。

有江委員：研究室の施設について説明をして欲しい。

申請者：基礎的な研究を行う施設と、臨床応用を目的した研究施設を2つもっている。

俵木委員：アメリカから輸送される心臓から実際生存率の高い細胞を採取できるのか。

その場合、保存液等はどのようにするのか。

申請者：輸送方法、輸送時間に関しては研究初期から検討していて、組織の状態での安定性試験を行っていて、ある保存液の条件下では一定時間問題無いことを確認している。しかし今回は米国から航空機で輸送することとなり、いままでの静置状態での安定性試験とは異なるため、早期の段階で輸送条件の影響については検討する予定である。突然死ドナーの背景については、心不全部位ではなく健常部位から細胞を採取することを考えている。実際の治療を想定しても、心不全患者の健常部位から生検することを考えているため、条件が近い。人種差、性差による影響も、検体数を重ねることで条件の確認をしていきたい。

俵木委員：米国からの輸送の件だが、培養出来る細胞が単離できるということだが、ドナーが亡くなってから心臓を摘出するまでについては何か条件はあるのか。

申請者：現状では具体的な条件は設定できていない。今後医療目的で用いる場合も、摘出までの時間等の情報も今後検討を深めていき、どのような背景のドナーから心臓をご提供いただいても対応出来るようにする必要があると考えている。

猪口委員長：望まない細胞が増えるとか、幼若化とかいったリスクは無いのか。

申請者：セルソーティングして高純度の細胞を回収することが出来ている。

猪口委員長：幼若化は？

申請者：iPS 研究における幼若化、初期化を誘導するような因子は用いていない。

以上の質疑応答を経て、審査を行った結果、以下の研究用ヒト試料提供同意書中の第12



項、16 項についての指摘箇所を修正することを条件に全会一致で承認とした。

#### 報告事項

・第 5 回 Central IRB (2 月 3 日) で承認した案件について、申請者よりプロジェクト終了の連絡があったので、ドナー対応表を破棄する。

・第 2 回人を対象とする研究倫理指針研修会を 7 月 28 日開催し、有江 文栄委員より、

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (案)」についてご講演いただいた。年内に第 3 回研修会を開催して、猪口 貞樹委員長、そしてアクセリード社の後藤 雅将氏からご講演をいただく予定である。

・倫理審査委員会報告システムが AMED から厚労省に移管され再開されたのを機に、本委員会も委員名簿、規則を登録した。

以上

## 6. お知らせ

### (1) 「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ちしております。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

### (2) 正会員および賛助会員の募集

正会員： 入会金 10,000円  
 年会費 8,000円  
 賛助会員： 年会費 一口 70,000円  
 問い合わせ先： HAB研究機構事務局(巻末参照)

## HAB 研究機構 賛助会員一覧

Axcelead Drug Discover Partners 株式会社

あすか製薬株式会社

アステラス製薬株式会社

EA ファーマ株式会社

エーザイ株式会社

株式会社 LSI メディエンス

大塚製薬株式会社

株式会社大塚製薬工場

花王株式会社

科研製薬株式会社

Cardurion Pharmaceuticals 株式会社

協和発酵キリン株式会社

Chodia Therapeutics 株式会社

参天製薬株式会社

ジェノスタッフ株式会社

塩野義製薬株式会社

株式会社新日本科学

株式会社スコヒアファーマ

積水メディカル株式会社

株式会社セプトサピエ

千寿製薬株式会社

第一三共株式会社

大正製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

帝國製薬株式会社

東和薬品株式会社

トーアエイヨー株式会社

ニチバン株式会社

日東電工株式会社

ニプロ株式会社

日本新薬株式会社

日本たばこ産業株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイエル薬品株式会社

久光製薬株式会社

ファイザー R&B 合同会社

富士ソフト株式会社

富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社

株式会社ボゾリサーチセンター

マルホ株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

株式会社メトセラ

株式会社メドレックス

持田製薬株式会社

リードケミカル株式会社

ロート製薬株式会社

(2020年度、五十音順)

## HAB 研究機構とは？

HAB 研究機構の活動は医学・薬学を中心とする学会、製薬企業を中心とする産業界、さらに医療・医薬品に関わる行政の理解と支援により進められています。

### 1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

### 2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB 研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性を実証するために、共同で科学的研究を推進しています。

また生命倫理研究委員会では、ヒト試料に関する倫理問題に関しての調査を行っています。

### 3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々と交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

### 4. 国内外の非営利団体、医療機関等から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を実証するため、米国の非営利団体 NDRI (National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップを締結してヒト由来試料の供給を受けてきています。また、ヒト由来試料を持ちいて研究を実施する場合、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針医学系指針に則して行うことが求められますので、倫理審査委員会を設置し厳正な審査を行います。

## HAB 研究機構 役員一覧

理事長	深尾 立	独立行政法人労働者健康福祉機構千葉労災病院 名誉院長
副理事長	寺岡 慧	東京女子医科大学 名誉教授
	豊島 聡	公益財団法人日本薬剤師研修センター 代表理事
理事	有賀 徹	独立行政法人労働者健康安全機構 理事長
	五十嵐 隆	信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター 副センター長
	猪口 貞樹	前東海大学病院長、海老名総合病院 病院長補佐
	梅原 健	大塚製薬株式会社 徳島研究所前臨床研究センター センター長
	大森 栄	信州大学医学部附属病院 前薬剤部長
	木内 祐二	昭和大学医学部 教授
	楠原 洋之	東京大学大学院薬学研究科 教授
	小林 英司	慶應義塾大学医学部ブリヂストン臓器再生医学寄附講座 特任教授
	杉山 雄一	国立研究開発法人理化学研究所 特別招聘研究員
	関野 祐子	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授
	千葉 康司	横浜薬科大学薬学部 教授
	長坂 泰久	アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 所長
	中島 美紀	金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授
	樋坂 章博	千葉大学大学院薬学研究院 教授
	檜杖 昌則	ファイザー R&B 合同会社
	平林 英樹	武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所
	福嶋 教偉	国立循環器病研究センター 移植医療部長
	山元 俊憲	公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団 理事長
	吉成 浩一	静岡県立大学大学院薬学研究院 教授
	渡邊 伸明	第一三共株式会社 薬物動態研究所 所長
監事	楠田 行夫	元 日本政策金融公庫
	横澤 良和	元 中小企業金融公庫

五十音順、2020年9月現在



## 編集後記

- 本年3月に中国武漢市から流行が拡大したといわれているCOVID-19は、瞬く間に世界中に拡がり現在も人々の行動を制約しています。当機構も本誌を特集号として発刊することにいたしました。寺岡 慧副理事長のお力添えにより本号の刊行に至ったことに心からの謝意を表します。
- 当初5月に予定されていた第27回HAB研究機構学術年会を9月に延期し、さらに開催1か月前に対面式の開催を諦め、Web開催と決定しました。この間、梅原 健年会長を始め多くの関係者の皆様に精力的にご尽力いただきまして、無事盛会な学会を開催できましたことを改めて感謝申し上げます。
- 第28回HAB研究機構学術年会は、東京大学大学院薬学系研究科 楠原 洋之教授に年会長をお務めいただくこととなり、現在企画を進めておりますが、来春にはCOVID-19が終息し、晴れて対面式の開催ができることを心より祈念しております。
- 第36回市民公開シンポジウム「認知症治療の最前線」を学術年会3日目の9月5日(土)にWeb開催いたしました。山口 潔先生からは「在宅医療の立場から」、鳥居 慎一先生からは「認知症治療薬の開発の現状」、そして朝田 隆先生からは「認知症予防 Now」と題してそれぞれご講演していただきました。行政のサービスを使いながらできるだけ在宅介護をうけること、認知症治療薬の開発状況、そして予防法について最新の情報をご解説いただきました。当日ご視聴いただけなかった方のために、現在HAB研究機構ホームページ(<https://www.hab.or.jp>)にて動画を公開しておりますので、是非ご視聴ください。

▼動画はこちら



(HAB研究機構事務局)

---

NEWSLETTER Vol. 27 No. 1 2020 11 16

2020年11月16日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 山元 俊憲  
中島 美紀

発行責任者 理事長 深尾 立

発行所 HAB研究機構事務局

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13 市川総合病院 角膜センター内

TEL: 047-329-3563 FAX: 047-329-3565 <https://www.hab.or.jp/>

© Copyright, 2020, by HAB Research Organization.

---



HAB NEWS LETTER Vol.27 No.1 2020 11 16

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization

---