

## COVID-19はモダリティの変化を大きく加速

### ◆モダリティとは、病気の治療の手段を指す言葉

医薬品は、古くは植物などの天然物やアスピリンやペニシリンのような天然物の誘導体が大半を占めていた。創薬といえば、土壌に含まれる放線菌などの細菌や植物の抽出物からの探索が中心であった。1980年以降、分子生物学や遺伝子組み換え技術の発達により、インターフェロンやエリスロポイエチンなどのタンパク質や、生理活性物質（標的分子）に対する抗体医薬品などが創薬の中心となった。しかし、有用な標的分子は、ほぼ利用し尽くされている。そこで、新たなモダリティとして、核酸医薬などの次世代技術への移行が進みつつある（図1）。ところで、モダリティとは、低分子医薬品、ペプチド・抗体医薬品、核酸医薬品、細胞・再生医療、手術ロボットといった病気の治療手段を指す言葉である。

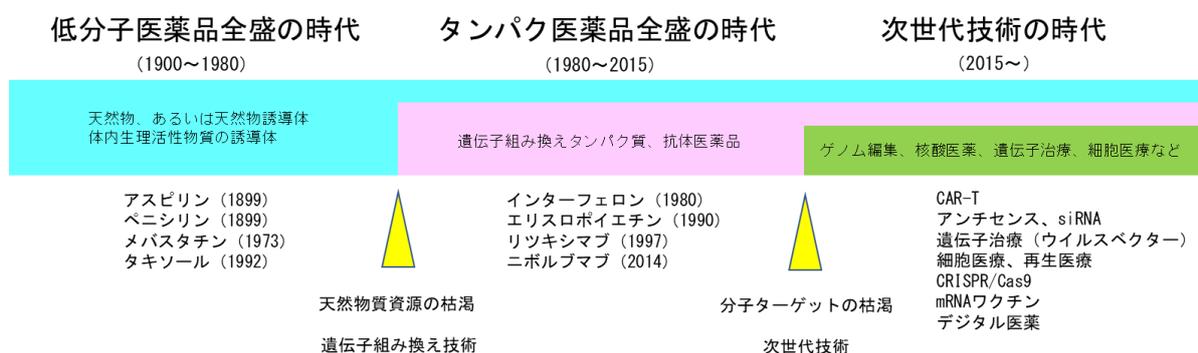


図1 医薬品におけるモダリティの変遷（各種資料を元に ARC 作成 2021.12.6）

### ◆新たなモダリティを用いたCOVID-19ワクチンを世界の数十億人が接種

2019年12月に中国武漢市で発生が初報告されたCOVID-19は、変異を繰り返し、世界中へと伝播した。累計で約2億6千万人の感染者と500万人を超える死者を出し、発生から2年が経過した現在も流行中である。

COVID-19は、新型コロナウイルスSARS-CoV-2による感染症であり、ワクチンが感染防止と重症化予防に有効である。これまで、世界の44億人（世界人口の57%）に対して、延べ約83億回のワクチンが接種された（表1）。

従来ウイルス不活化ワクチンだけでなく、これまで研究目的用途での使用にすぎなかったmRNAワクチンや、希少な遺伝子疾患のみに使用されていた、ウイル

スベクターを用いたワクチンがごく短期間に開発された（表2）。

表1 世界各国のワクチン接種回数と使用しているワクチン

| 国名   | ワクチン接種総回数 | ワクチン完了率 | 主として使用しているワクチン             |
|------|-----------|---------|----------------------------|
| 日本   | 2.0億      | 77%     | ファイザー/ビオンテック、モデルナ          |
| 中国   | 25.7億     | 79%     | シノファーム、シノバック、カンシノ          |
| インド  | 12.9億     | 36%     | バーラト、インド血清研究所              |
| 米国   | 4.7億      | 60%     | ファイザー/ビオンテック、モデルナ          |
| ブラジル | 3.2億      | 65%     | ファイザー/ビオンテック、アストラゼネカ、シノバック |
| ロシア  | 1.3億      | 41%     | ガマレヤ                       |
| ドイツ  | 1.3億      | 69%     | ファイザー/ビオンテック、モデルナ、アストラゼネカ  |
| 英国   | 1.2億      | 70%     | ファイザー/ビオンテック、アストラゼネカ       |
| 世界   | 83億回      | 46%     |                            |

（各種資料を元に ARC 作成 2021.12.9）

表2 主な COVID-19 ワクチン

| ワクチンのタイプ | 製法  | 注目される技術   | 開発者（国名）「製品名あるいは俗名」                   | 最初の承認日など | 使用国                    |
|----------|---|---|--------------------------------------|----------|------------------------|
| ウイルス不活化  | SARS-CoV-2を動物細胞に感染させ、培養増殖し、不活化したもの                        | 動物細胞の大量培養技術<br>ワクチンの精製、安定化技術                                | シノファーム（中国）「BBIBP-CorV」               | 2020年12月 | 116ヵ国（日本、米国、EUなどを除く）   |
|          |   |   | シノバック（中国）「CoronaVac」                 | 2021年1月  | 69ヵ国（日本、米国、EUなどを除く）    |
|          |   |   | バーラト（インド）「Covaxin」                   | 2021年1月  | 22ヵ国（インドなど）            |
| ウイルスベクター | SARS-CoV-2のスパイクタンパク遺伝子（DNA）を移植して、培養増殖し、複製能力を不活化したアデノウイルス。 | ウイルス膜タンパクDNA<br>非複製ウイルスベクター<br>動物細胞の大量培養技術<br>ワクチンの精製、安定化技術 | アストラゼネカ（英国）「Covishield」              | 2020年12月 | 全世界（中国、ロシアなどを除く）       |
|          |   |   | 、J&J「Ad26.COV2.S」                    | 2021年2月  | 全世界（中国、ロシア、日本などを除く）    |
|          |   |   | 、ガマレヤ（ロシア）「Sputnik V」                | 2020年8月  | 80ヵ国（日本、米国、EU、中国などを除く） |
| mRNA     | SARS-CoV-2のスパイクタンパク遺伝子（mRNA）を生化学合成し、脂質ナノ粒子で包んだもの。         | ヌクレオシド修飾RNA<br>mRNAの生化学的な大量製造<br>脂質ナノ粒子（LNP）<br>ワクチンの安定化技術  | ファイザー（米国）/ビオンテック（ドイツ）<br>「Comirnaty」 | 2020年12月 | 全世界（中国、ロシアなどを除く）       |
|          |   |   | モデルナ（米国）「Spikvax」                    | 2020年12月 | 全世界（中国、ロシアなどを除く）       |

（各種資料を元に ARC 作成 2021.12.9）

### ◆ウイルスベクターとDNA、LNPとmRNAの組み合わせのCOVID-19ワクチン

ウイルスベクターワクチンは、SARS-CoV-2がヒトの細胞に感染する際に使われるスパイク（S）タンパク質の遺伝子（DNA）を、ヒトに無害なアデノウイルスに導入したもの（アデノウイルスは複製できないよう処理）である。接種すると、接種部位の細胞に取り込まれて、DNAからmRNAに転写、翻訳されて、Sタンパク質を生産する（図2）。この技術は、これまで、重篤な遺伝子疾患の治療に用いられていた技術であった。DNAというゲノム情報を投与することに対する安全性の懸念があったことや、医薬品として高額なため活用が進まなかった。

mRNAワクチンは、Sタンパク質をコードするmRNAを脂質ナノ粒子（LNP）で包んだものだ。接種すると、接種部位の細胞に取り込まれて、mRNAが翻訳されてSタンパク質を生産する（図2）。DNAを用いたワクチンとの違いは、mRNAは細胞の核内に入り込むことがないため、ゲノムに対する安全性が理論上高いとされる。ま

た、細胞を使わずに、生化学的な手法で合成するため、大量生産が容易である。mRNAは不安定であるため、修飾した核酸を用いたmodified mRNAが使用される。

どちらの技術も、Sタンパク質の遺伝子配列情報があれば、簡単にワクチンを切り替えることができるため、変異株の出現に対して機動的に対処することができる。一方、これまで多くのワクチンに用いられている遺伝子組み換えタンパク質ワクチン（図2）は、開発に時間がかかり、間に合わなかった。

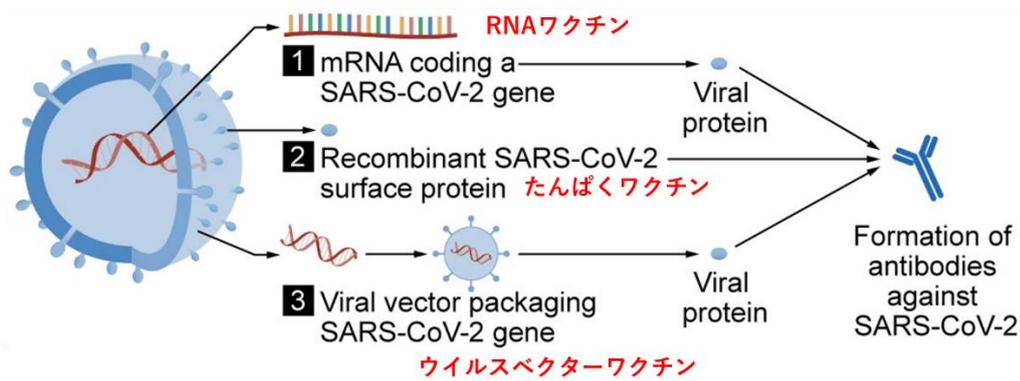


図2 COVID-19ワクチンのメカニズム（米国会計検査院資料より引用）

#### ◆ COVID-19ワクチンの開発を国家が支援

ワクチン開発には、原因ウイルスの単離・特定、ワクチン製造法の選択と確立、治験用ワクチンの製造、動物を用いた前臨床試験、少数の健常人を用いた薬物動態・安全性試験（第1相臨床試験）、有効性の検証試験（第2相臨床試験）、現実世界での有用性を確認する大規模比較試験（第3相臨床試験）が必要だ。また、大量のワクチンを製造するための大規模な設備投資も必要となる（図3）。

ワクチン開発には、失敗や流行が収束し不用となるリスクもある。リスクの最小化のために、一つの開発段階を終了してから次の段階へと進むStep by Stepの手法がとられるため、ワクチン開発の着手から製品化まで、10年近い年月が必要であった。このため、パンデミックの収束には、ワクチン開発期間の大幅な短縮が喫緊の課題であった。米国政府は20年5月に、ワクチン開発の加速化を目的とした「Operation Warp Speed」を開始した。米国食品医薬品局（FDA）、米国疾病管理予防センター（CDC）、米国立衛生研究所（NIH）などが協力し、ワクチンの研究開発や製造を支援するために約200億ドルを支出した（21年3月時点）。臨床試験も、Step by Stepの手法を取らず、同時並行に連続して実施し、審査当局と

意見交換を密に行うことで、開発期間を大きく短縮した。また、ワクチンの買い取りを保証するなど、ワクチン開発において政府の担った役割は大きい。

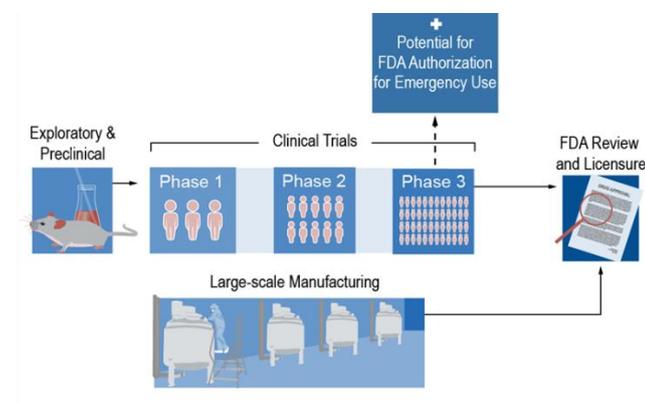


図3 ワクチン開発の流れ（米国会計検査院資料より引用）

#### ◆加速する核酸医薬品と核酸医薬品原料への投資

新しい核酸医薬技術の有効性と安全性が広範に検証され、大規模なインフラ投資が行われたことで、その生産・開発コストとリスクは飛躍的に減少した。そのため、製薬企業は次世代の有力な創薬モダリティとして核酸医薬への投資を加速している。21年6月、フランスの製薬企業サノフィは、mRNA開発センター（COE）を設立し、mRNAワクチンや治療薬の開発に集中投資すると発表した。同年9月、米国の製薬企業ファイザーは、インフルエンザに対するmRNAワクチンの開発に着手したと発表した。また、同年11月、FDAとNIHは、10社の製薬企業と共同で、遺伝子治療のためのウイルスベクターの開発を行う共同体を設立すると発表した。

ところで、核酸医薬の原料は核酸を構築する5種類のヌクオレシドであり、mRNA医薬品には、ウリジンの誘導体シュードウリジンが用いられる。核酸は、旨味成分でもあるため、古くから日本企業が得意としてきたところである。そのため、核酸医薬原料における日本企業の存在感は大きく、世界市場の過半を占める。21年5月、ヤマサ醤油は、核酸医薬原料工場を建設すると発表した。また、核酸医薬原料の世界最大手である日東電工は米国子会社のNitto Aveciaを通して、生産拡大に250億円を投じる。

核酸医薬やウイルスベクターは、これまでの低分子合成医薬品や組み換えタンパク質医薬品とは原料も製造法も大きく異なる。原料企業や製造関連企業にもビジネスチャンスがありそうだ。

【毛利光伸】