

「昨今の感染症の動向について」

令和2年7月31日(金) 15:00～17:00

日比谷コンベンションホール

主催：一般財団法人医療関連サービス振興会

講師

難波 吉雄

(なんば よしお)

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 統括役 医学博士



講師略歴

■ 略歴

- | | |
|------|-------------------------|
| 1987 | 鳥取大学医学部卒 |
| 1997 | 東大病院老年病科講師 |
| 2006 | 青森県健康福祉部長 |
| 2008 | 厚生労働省健康局新型インフルエンザ対策推進室長 |
| 2009 | 同上 疾病対策課長 |
| 2011 | 内閣府参事官(障害者施策担当) |
| 2013 | 環境省大気環境課長 |
| 2014 | 社会保険診療報酬支払基金審議役 |
| 2015 | 厚生労働省名古屋検疫所長 |
| 2016 | 国立国際医療研究センター企画戦略局長 |
| 2018 | 厚生労働省北海道厚生局長 |
| 2019 | 現職 |

■ 昨今の感染症の動向について

この話をするタイミングですが、最初は6月の終わりぐらいにしようかと約束をさせていただいていたのが、だんだん延びてしまいました。7月の終わりぐらいだったら、少しは落ち着いてお話ができるような状況になっているのではないかと考えていました。緊急事態宣言が解除されてから、感染者の数が減ってきたりして、ある程度まとめて全体像をお話しできるかと思っていました。しかし新型コロナに関しては、現在進行形で話が進んでいる部分もありますので、全体としては少しまとまりがない話になるかもしれませんが、そこはご容赦いただきたいと思います。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の概要 (AMED: Japan Agency for Medical Research and Development)

私は、日本医療研究開発機構というところに所属しています。今日、先に私の仕事をお話しさせていただきます。

日本医療研究開発機構、通常AMEDというところなのですが、何のために設立されたかという、「医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及び環境の整備の実施、助成の業務を行う」ためです。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の概要
AMED: Japan Agency for Medical Research and Development

1. 目的
医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施、助成等の業務を行う。

2. 設立日 2015年4月1日

3. 組織等

①役員

- ・理事長 三島 良直 三島理事長(2020年4月~)
- ・理事 梶尾 雅宏
- ・監事(非常勤) 間島 進吾 室伏 きみ子

②職員数(2020年4月1日現在)
常勤職員数: 387名

4. 予算(2020年度)
日本医療研究開発機構向け補助金等 1,272億円
調整費 175億円
【※ 科学技術イノベーション推進推進費の一部を充てる】

5. 所在地
東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル20~24階

③組織図

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

資料 1

この名前からすると、われわれが実際、体を動かして研究をしているのではないかとイメージされる方がいらっしゃるかと思います。実際はそういうわけではありません。いろいろな計画に基づいて、研究事業が決まっています、その中でどういった研究テーマに助成をしたらいいかということを決めている、いわゆるファンディングというのが仕事の実態となります。

ですから、ひょっとして何でも研究分野について知っているのではないかと想像されているかもしれませんが、研究分野も広いので、なかなかそういうわけにはいきません。ただどういったテーマが進捗しているかという全体像を見るという意味では、割と見やすい組織ではないかと思えます。

2015年に組織が立ち上がり、ちょうど5年が終わり、6年目に移っています。常勤の職員は387名、その他の職員も入れて、500名ぐらいの方でそういった研究事業の助成を行っています。予算で、どれぐらいの研究事業を取り扱わせていただいているかという、約1,272億円プラス、調整費という科学技術関係の経費の175億円ということで、この額を合わせたものが我々が研究に関してマネジメントを行っている予算の規模です。

どういう組織で運営しているかが資料1でお分かり頂けると思います。私がやっているのは、統括役です。何を統括しているかという、黄色い部分ですが、実際にいろいろな研究事業が行われていて、そう

いった研究事業の内容について、マネジメントに関する仕事について担当しています。(資料1)

第二期健康・医療戦略、中長期計画に定められた6つの統合プロジェクトでの研究開発の推進

今までの皆さんのイメージの組織ですと、やはり研究事業という、病気ごとにいろいろな研究が進んでいるという印象を持たれていると思います。病気ごとのイメージという、こういう病気の名前について、いろいろな研究が行われているということだと思います。癌なら癌の研究ですし、難病なら難病の研究を行っているし、感染症なら感染症の研究を行っているということだと思います。

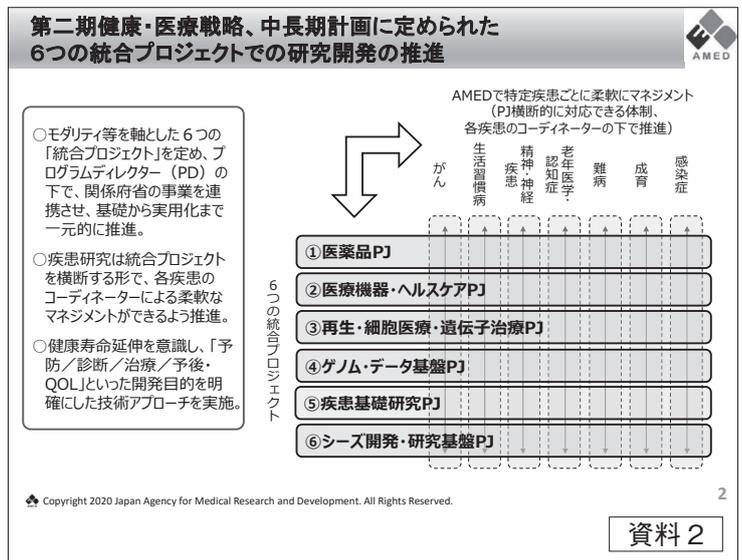
そういった考えももちろん大事で、なくなっているわけではないのですが、こういった視点も生かしながら、モダリティ別すなわち、統合プロジェクトを6つ定めており、そのくくりで事業を進めています。

モダリティ別とは、医薬品のプロジェクトが1つ、医療機器・ヘルスケアのプロジェクトが2つ目、3つ目に再生・細胞医療・遺伝子治療というプロジェクト、4つ目がゲノム・データ基盤のプロジェクト、5つ目が疾患基礎研究のプロジェクト、6つ目がシーズ開発・研究基盤のプロジェクトです。

それぞれの病気の観点から見ていただいてもお分かりになると思いますが、分かりやすいのは、例えば病気ですと薬を開発するといったようなことがあるでしょう。難病も同じですが、薬を開発するといったことがあるかもしれません。また、筋肉の力が弱っていきると、医療機器を使って動けるようにするといったような考え方もあるでしょう。どの病気にも当てはまるかもしれませんが、再生・細胞医療・遺伝子治療というような治療法が有用な病気もあるわけです。

癌や難病ですと分かりやすいのですが、ゲノムに関する研究というものもあるわけです。では癌の研究費がどういう分野にまたがっているかということを考えていただきたいと思います。例えば医薬品だけのプロジェクトにすごくたくさん投資されていると、基礎の研究からだんだん新しいテーマが出なくなってきた、薬までの開発が一貫してスムーズに進まないのではないかとことも考えられるわけです。だからこういうモダリティ別の組織で運営するわけですが、そういったモダリティ別の中を、疾患というような横軸と縦軸の関係で見ながらやっていきます。この病気だったらもっとこの分野にと、例えば生活習慣病の分野だったら、ゲノム・データなどをもっと研究したら医薬品につながっていくのではないとか、そういったような横の軸と縦の軸を両方見ながら研究をしていく、各疾患のマネジメントもできるようにしていくというような体制を取っています。この6年目からこういったような組織になっています。

今、事業関係の部はこのような部の名前になっていますが、そういった意味で資料2にお示しするような組織になっています。(資料2)



1901年における100年後の予測

1901年における100年後の予測を当時の報知新聞が報じていたことが「百年後の二十世紀(筑摩書房、横田)」で紹介されています。

100年前から、今がどんな世の中になるかということ予測しているのですが、2000年と2020年でも相当世の中は違うので、それぐらいは少し大目に見ていただきたいと思いますが、少し内容をお話したいと思います。

例えば「鉄道の速力」というような項目があります。この1901年の辺りですと、皆さんの生活様式を考えると、草履とか、下駄の暮らしをしていたわけですが。そういう時代で、東京一神戸間を、100年後には2時間半で結ぶような鉄道の速力になるという予測がされているわけです。当時は、17時間22分ということで、かなり今ののぞみの時間にぴったり当たるぐらいの時間になっています。

「無線電信・電話の発達」です。当時の生活様式は何かというと、風呂敷を使っていたわけですが、東京にいながら、ロンドン、ニューヨークと話せるということで、これは今の電信、あるいは携帯どころかインターネットもそうですが、こういったものを想定していたということで、これも達成されています。

あと「買い物便法」というものがあります。遠距離のものが鑑定、地中の鉄管による配達ができると予想をしています。これも今のAmazonとか、オンラインのショッピングを考えると、こういうことも結構100年前の人は想定していて、当たっていると思います。

当たっているだけではなく、外れているものもあるので少し書いておきました。人と獣が会話できるということが書いてあります。獣語の研究が進み、小学校に動物の言葉科があり、犬、猫、サルは自由に会話ができ、桃太郎のようですが、いろいろな仕事を犬がやってくれて、犬が人の使いをする世の中になっているということでした。そういったものは当たっていません。

医学の分野でどういうことを考えていたかということ、薬剤を飲むことがなくなり、電気針で痛みがなくなる、顕微鏡とエックス線が発達して、内科が殆ど外科になり、将来、結核でさえ摘出されるということが書いてあります。内視鏡の手術とか、ダビンチとか、そういったものが外科か内科かということはありません。ダビンチは外科ですが、そういったものに置き換わっていくという方向です。薬はなくなりませんが、ある意味では当たっています。こういうことが想像されていたわけです。

100年後のものを想定するというのは、なかなか難しいとは思いますが、人間の想像力というのは結構大変なもので、こういったものが直接研究に結び付くわけではありませんが、社会像として考えているということです。何を申し上げたいかというと、100年後というよりも、ウィズ・コロナとか、ポスト・コロナということをよく考えていくと、こういったものも本当は一緒に考えていかなければいけないのではないかとということが研究の実情かと思えます。

100年前と現在の日本(1)

100年前と今とではどう状況が違ったのでしょうか。数字的に何が違うかというと、人口が全然違います。100年前は今よりも8,000万人ぐらい人口が少ない世の中でした。昔は老年人口割合というのが5.3%だったのが、今は28.5%になっています。75歳以上の人口がこれぐらいなので、今のお年寄りのイメージと、昔のお年寄りのイメージというと、65歳と75歳の違いというこういう数字もある意味、出るのではないかと思います。

あと寿命もそうです。男性が42歳だったのが81歳になり、女性も44歳だったのが87歳になっています。この年齢は戦争の影響がないわけですが、この年齢の値というのは、大体昭和25年ぐらいまでほぼここに近い値だったということなので、その後、寿命の伸びがすごく早かったということが分かります。(資料3)

100年前と現在の日本(1)		
	1900(明治33)年	2020・2019(令和1・2)年
総人口(千人)	43,847	125,930
老年人口割合(%)	5.3	28.5
男性平均寿命(歳)	42.8	81.25
女性平均寿命(歳)	44.3	87.32

資料3

100年前と現在の日本(2)

将来を想像する上で、死因です。どんな病気の対策が要るのかということも考えることも必要です。昔の人口からすると91万人というのかなりの死亡数だと思えますが、今、平成30年で136万9,000人という死亡の数が出ています。

よく疾病構造の変化という言葉でいわれますが、肺炎、気管支炎、結核、胃腸炎という感染症の系統のものが昔は当然のように多かったわけです。今では、癌、心疾患が多いです。脳血管疾患はこの割合になり、老衰という項目が上がってきているというのが近年の特徴として挙げられます。

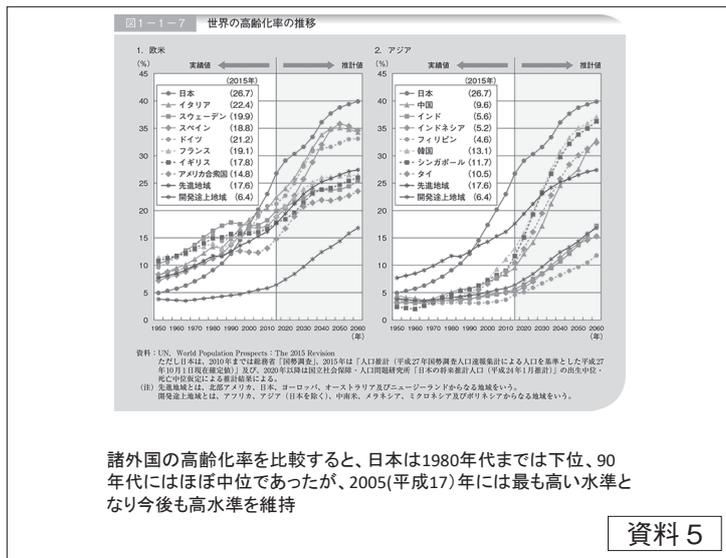
肺炎というのでも相変わらずこれぐらいの割合があります。ある意味、長生きすると出てくるような病気が残っているということになると思います。こういう病気でも、さらに生きながらえるというか、長寿になる方が認知症になるとも考えられるわけです。

ですから昔からは考えられなかったような病気がメインの病気として世の中で対応しなければいけなくなっているということだと思います。(資料4)

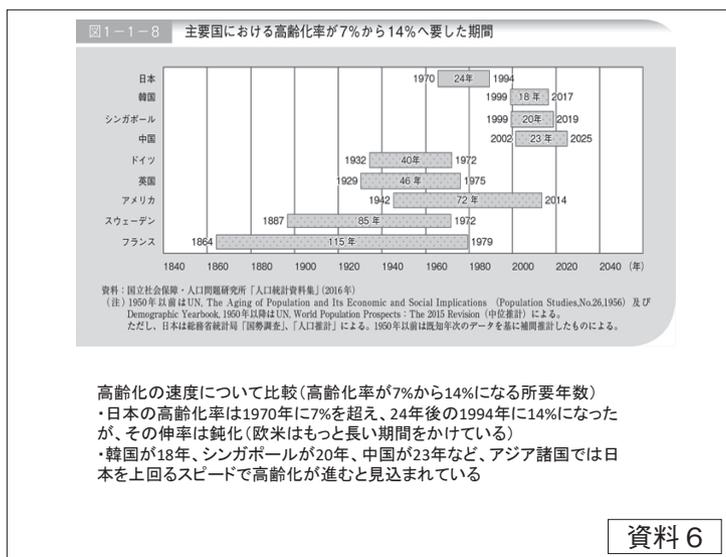
100年前と現在の日本(2)			
	1900(明治33)年	2018(平成30)年	
総死亡数	910,744	1,369,000	
死因(%)			
1位 肺炎及び気管支炎	11	悪性新生物	27.4
2位 全結核	8	心疾患	15.3
3位 脳血管疾患	8	老衰	8.0
4位 胃腸炎	6	脳血管疾患	7.9
5位 老衰	6	肺炎	6.9

資料4

それと同じようなことがアジアの国々で起こっています。内閣府の高齢白書で示されている高齢化のスピードについてみてみましょう。ここにお示ししているのは世界の高齢化率の推移です。諸外国の高齢化率を比較してみると、日本というのは、1980年代までは下位にいたわけです。それが90年代になると真ん中辺りになって、平成17年を境に、最も高い水準となっていて、それが維持されています。他のところの傾きを見ていただいても分かりますように、日本の傾きというのは、急峻に立ち上がっているの、高齢化率のスピードがすごく早いということが分かります。（資料5）



高齢化率が7%から14%になる所要の年数をこのバーで表しています。日本は1970年から1994年で24年かけて高齢化率が7%から14%の2倍になったということが分かります。一番下を見ていただくと、フランスだと1864年から1979年までかかっていますから、115年かかっています。欧米の国を見ていただいたら分かるように、85年だの、72年だの、短いドイツでも40年かけて、高齢化の進展が進んでいるわけです。



アジアの他の国を見ていただくと、韓国が1999年から2017年の18年で7%から14%の2倍になっています。シンガポールも99年から2019年の20年です。中国だと2002年から2025年という予測になっていて、23年で高齢化が2倍になるようなスピードになるということが見込まれています。アジアの国からすると、特に高齢化に関するような点では、日本がどのような取り組みをするかすごく着目しているという事実があります。（資料6）

新型インフルエンザ出現のサイクル

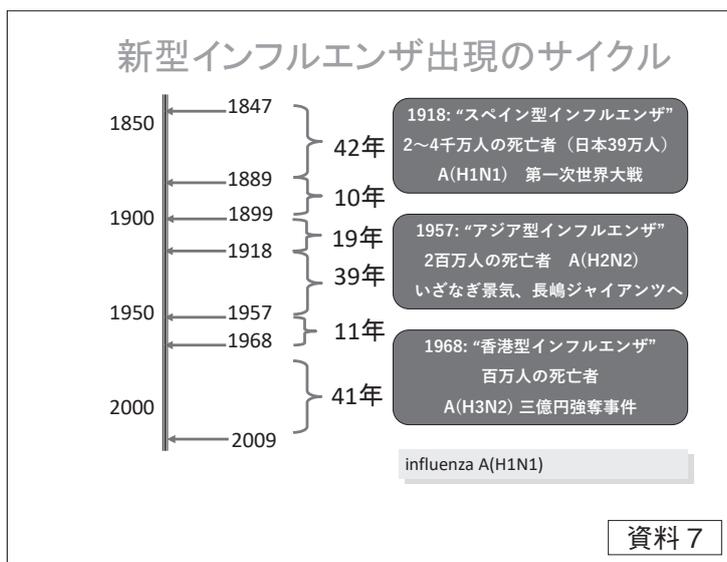
ここから感染症の話になっていきます。ここでは、新型インフルエンザがどういう周期で起こってきたかということを示しています。一番直近だと、2009年にH1N1が新型インフルエンザとして起こりました。その前は41年の間があり、香港型インフルエンザがありました。これはH3N2で、今もこのインフルエンザは季節性のインフルエンザとして冬になると流行します。時代的にいうと、3億円強奪事件があったころです。

その前は1957年です。この間は少し狭いのですが、アジア型インフルエンザということで200万人の死亡者が出ました。

H2N2です。いざなぎ景気とか、長嶋が巨人に入団した年になります。

その前、時間がどうかということはあるありますが、1918年だとスペイン型インフルエンザ、スペイン風邪というものがあり、多くの方が亡くなりました。そのときは第一次世界大戦もありました。H1N1です。これは昔の埋葬された方の凍土の中に埋もれていた遺体からウイルスを取り出してきて、これはH1N1だったということが分かっています。

インフルエンザだけを見ても、これだけのパンデミックという状況が起こっているということが分かります。皆さんもご存じだと思いますが、あるインフルエンザがパンデミックを起こすと、それが季節性のインフルエンザに変わり、残ります。なぜだかソ連型と香港型というものが、一緒にずっとはやっていたのですが、ソ連型のH1N1はこの2009年のインフルエンザH1N1に置き換えられ、こちらが季節性になり、これとこれが今、季節性のインフルエンザではやっているという状況になります。(資料7)



過去のパンデミックの規模

規模感です。スペイン風邪だとかこういう数字が出ています。世界では4,000万人、日本では39万人という死亡者数です。アジア風邪だと、世界では200万人、日本で0.7万人です。香港風邪だと、世界では100万人、日本で0.2万人です。こういう過去のパンデミックの規模がもう分かっています。

ここはたまたまインフルエンザを取り上げていますが、過去のパンデミックというと、いろいろなものが病気として知られています。例えば、天然痘なども全人類を通じてはやっていたわけですが、ワクチンがで

過去のパンデミックの規模

流行年	通称	死亡者数	
		(世界)	(日本)
1918-1919年 (ウイルス型 H1N1)	スペイン インフルエンザ	4,000 万人	約 39 万人
1957-1958年 (ウイルス型 H2N2)	アジア インフルエンザ	200 万人以上	約 0.7 万人
1968-1969年 (ウイルス型 H3N2)	香港 インフルエンザ	100 万人以上	約 0.2 万人

資料 8

きて取まってしまいました。1977年にソマリアの調理する方がかかって、もうそれが人類で最後の感染で、発症例はなくなりました。ペストも、昔はパンデミックを起こしていたわけです。6世紀、東ローマのユスティニアヌス帝のときのパンデミックから、1300年代の中世のペストのときです。近くですと1800年代に香港で発生したペストがインドなどに飛び火してパンデミックになったということはよく知られています。

今までパンデミックを起こした病気がなぜ取まったのかというと、記録を見てもよく分からないというのが正直なところ。スペイン風邪で、日本の報告を見ていると、第1波より第2波のほうが感染する数は少なかったけれども、死亡率が高かったといわれていますが、また、それと一緒に第1波でかかった地域は、第2波で罹患する割合が少ないという書き方がされているわけです。集団免疫ができたと言われていて、毎年インフルエンザのワクチンを打っていて、毎年かかるということがあります。本当にそれだけが理由なのかということはいくらも分かりません。季節性のインフルエンザになったからパンデミックが取まったといわれて、そうかと一瞬納得しそうなのですが、季節性のインフルエンザになってパンデミックが取まるというのは一体どういうことかと言われても、なかなか分かりません。人には感染しやすくなるけれども、致死性の因子が減ったから季節性になったという意味かと言われるれば、そうかなと思ったりします。ワクチンもかからないわけではなく、症状を重篤化させないために打っているとすればそうかなと思ったりします。

何かぴったりと来るような説明がないと思うのは、インフルエンザだけではなく、先ほどお話ししたようなペストもそうです。村で1人出たら、いち早く他の場所、遠くに移動するということが行われたらいいのですが、移動すると、感染していた人が遠くで発症するとか、ネズミが移動するとか、村中焼き払ったのでなくなったとか、諸説あるのですが、全部がそれで説明できるわけではありません。いろいろな病気のパンデミックがどうやって終わったかということ、なかなかその1つの理由ではよく分からないというのが正直なところだと思います。(資料8)

2009年新型インフルエンザ発生

インフルエンザですが、2009年のインフルエンザのときに、私は新型インフルエンザ対策推進室長というものをやっていました。パンデミックが起こるまでどんな仕事をしていたかということ、普段、新型インフルエンザというのは起こらないから、業務として一体何をやるのかということを考えていただくと、2つの仕事を一緒にやるわけです。新型インフルエンザが起こることを想定して、その対策をやるということと、情報を集めるということ。いつ起こるか分からないということなので、その2つの仕事が1つになって業務が構成されていました。

通常の業務をやるわけですが、今、例えば外国で何人発生しているとか、どこの国が人から人感染にな

2009年新型インフルエンザ発生

- 感染症情報管理室長
新型インフルエンザ対策推進室長
- 通常業務のほか広報機能を担う
→隔週火曜日の17時より会見：
「正確な情報をもとに冷静な対応を」
→新型インフルエンザ発生以降は
記者会見に専念する役割分担

資料9

るような可能性が指摘されているとか、そういう情報を集めるわけです。隔週火曜日の17時からパンデミックに別になっていなくても、記者会見をやっていました。そういう世界の情報はもう皆さんもよくご存じだと思いますが、そういった情報を、こういったようなことがWHOから出ていますとか、他の国がこういうようなものを発表していますとかということをお話しするだけではなく、どんな対策に今、取り組んでいるかと、対策についても会見で皆さんにお話をしていました。「正確な情報を元に冷静な対応を」という言葉をキーワードとして記者会見をしていました。

発生以降は何をするかということ、通常の業務という対策についてはもう他の大きい組織が立ち上がっており、私は記者会見に専念する役割ということが規定されていたので、記者会見を毎日やらせていただいていた。（資料9）

河北新聞が6月に「100年前からの警句」という連載記事で出されています。それはスペイン風邪のときの経験を元に、今のコロナという状況を考察しています。そのときに作った内務省のポスターがいくつか紹介されています。「病人は成るべく別の部屋に」、「(電車内で)マスクをかけぬ命しらず」、など当時の国の普及啓発の取り組みがよく分かるとともに、現代の取り組みにつながるものもあります。

ここまでが過去のパンデミックの話です。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する動向 日本医療研究開発機構

ではそういったような経験を踏まえて、新型コロナについて少し見ていこうというのが後半のお話になります。まずグローバルな経過です。これはもう皆さん、ご存じかもしれません。過去20年間でコロナに関しては3つのアウトブレイクがありました。

1つ目は、2002年です。SARS-CoVで、これはSARSです。8,000人以上が感染して800人以上が死亡しました。

2つ目は、2012年の中東呼吸器症候群、MARSです。伝染性は低いけれども、致死率が高くて、2019年の時点で感染が2,494件で死亡率が34%というようになっていっています。

3つ目が、今回のCOVID-19と呼ばれるもので、昨年12月に武漢で発生して、重症呼吸器疾患の原因となっています。この3つが過去20年でアウトブレイクしています。

COVID-19についてはWHOは2020年3月31日に、パンデミックに相当するということを表明しています。ここは少し古いデータなのですが、7月12日の時点で、世界の感染者は1,232万人、死者が56万人となっているということが、WHOのホームページで分かります。コロナのパンデミックというと、こういうようなものが事実としてあるということが分かります。（資料10）

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する動向

日本医療研究開発機構

グローバルな経過:

- 過去20年間で、コロナウイルス(※)に関しては3つのアウトブレイクが発生。(引用: Cui et al., 2019; de Wit et al., 2016; Fehr et al., 2017; Lu et al., 2020; Wu et al., 2020a)
- 一つ目は、2002年の**重症急性呼吸器症候群(SARS-CoV)**であり、8000人以上に感染し800人以上が死亡。(引用: Graham and Baric, 2010)
- 二つ目は、2012年の**中東呼吸器症候群(MERS-CoV)**であり、伝染は低いが致死率が高く、2019年の時点で感染2,494件、死亡率は34%。(引用: 厚生労働省資料)
- 三つ目は、2019年12月に中国武漢市で発生が確認された**SARS-CoV-2**であり、新型コロナウイルス(COVID-19)による重症呼吸器疾患の原因となっている。(引用: Gorbalenya et al., 2020)
- COVID-19について、世界保健機関(WHO)は2020年3月31日に「パンデミック相当」と表明。
- 2020年7月12日時点において、世界で感染者1232万人、死者56万人となっている。(引用: 世界保健機関WHOホームページ <https://covid19.who.int/>)

※コロナウイルス
ヒトに感染するコロナウイルスは4種類のいわゆる風邪のウイルスと、今回の新型コロナウイルスを入れて動物から感染し重症肺炎を起こす3種類のウイルスがある。(引用: 国立感染症研究所HPをもとに作成)

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

1

資料10

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する国内外の動向2 / 3

次に動向のお話をします。国内における経過です。わずか半年の間なのですが、いろいろな状況が変化するので、思い出していただければと思います。1月15日に武漢からの帰国者が陽性と判明しました。1月21日にコロナウイルスに関連した感染症に対する閣僚会議が作られました。28日に国内で1例目の報告が、奈良県でありました。29日から2月17日に、チャーター便による武漢からの邦人の帰国支援がありました。これによって、5便のミッションで829人が帰国し、感染者は15人でしたが、死亡はゼロでした。1月30日に、コロナウイルス感染症対策本部が開催されます。3月13日に改正特措法が成立し、4月7日に緊急事態宣言が7都道府県に出て、16日にそれが全都道府県に拡大します。

5月4日に、緊急事態宣言を31日まで延長するということが宣言されます。14日にはここに書いてあるものを除く39県を対象として、緊急事態宣言が解除されます。これが日本国内の時系列です。

7月26日現在、この資料の数字を埋めたときには26日で、感染者が3万662人、死者が997人ということでしたが、今日(7月31日)の数字を見ると、これがもういきなり3万5,000人になっていて、5,000人増えているという状況になります。死亡者の数は、今の時点で1,006人です。そそういった状況になっています。(資料11)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する国内外の動向 2/3

国内における主な経過:

- 1月15日 中国武漢市からの帰国者が陽性と判明
- 1月21日 新型コロナウイルスに関連した感染症対策に関する関係閣僚会議が設置
- 1月28日 国内での一人一人感染第1例報告(奈良県)
- 1月29日~2月17日 チャーター便による武漢からの邦人帰国支援 ※5便のミッションで829人が帰国し、感染者15人、死亡者0
- 1月30日 新型コロナウイルス感染症対策本部(第1回)が開催
- 3月13日 改正新型コロナウイルス感染症等対策特別措置法が成立
- 4月7日 緊急事態宣言(7都道府県)、4月16日全都道府県に拡大
- 5月4日 緊急事態宣言を5月31日まで延長(うち特定警戒都道府県13)
- 5月14日 北海道、埼玉、千葉、東京、神奈川、京都、大阪、兵庫を除く39県を対象として緊急事態宣言を解除

〇7月26日現在、わが国の感染者延べ30,662人、死亡者997人 (引用:世界保健機関WHOホームページ <https://covid19.who.int/>)

累計感染者数

累計死者数

(引用:日本経済新聞データで見る世界の感染状況新型コロナウイルス <https://vdta.nikkei.com/newsgraphics/coronavirus-chart>)

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 15

資料 11

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発

AMEDの視点なので、われわれは一体どういうことをやってきたかというお話が次です。政府の支援総額、研究分野に係る分、AMEDの経費というものが1,093億円です。今は、第1弾から第5弾までの予算が措置され、いろいろな研究開発が進んでいます。最初は2月13日に、4.6億円です。令和元年度の予算で残っていたものを集めた執行残で、診断キットや、薬、ワクチンの開発などにまず対応しました。それが2月です。

その次に第2弾として、令和元年度の調整費とか予備費を使って28億円が投入されて

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発

政府支援総額1,444億円のうち、AMED経費1,093億円 ※計数はそれぞれ四捨五入しているため、掲載において合計とは一致しない

第1弾(令和2年2月13日) 総額4.6億円(令和元年度執行残) (第1弾政府全体: 20.3億円)

国民の命と健康を守ることを最優先に、当面緊急に措置すべき対応策が政府によりとりまとめられた。AMEDは、インフルエンザ検査同様の簡易な方法で診断可能な**診断キット**、**抗ウイルス薬**、**組み換えタンパクワクチン等の開発**や、構造解析技術等による既承認薬からの治療薬候補選定を目的。

第2弾(令和2年3月10日) 総額28.1億円(令和元年度調整費、予備費) (第2弾政府全体: 31.1億円)

第1弾で開始した研究開発を加速するとともに、**既存薬(ファビピラビル(アビガン))をCOVID-19に活用するための臨床研究**や**迅速検査機器開発等の加速**、**新興感染症流行に即対応できる研究開発プラットフォームを構築**することを目的。

第3弾(令和2年4月17日) 総額32.5億円(令和2年度調整費) (第3弾政府全体: 32.5億円)

治療薬・ワクチンや医療機器等の開発が喫緊の課題となっていることを踏まえ、トップダウン型経費配分により、新型コロナウイルス感染症に関する研究開発を更に加速・拡充することを目的。

第4弾(令和2年4月30日) 総額469億円(令和2年度第1次補正予算) (第4弾政府全体: 751億円)

開発に加えて、情報システム開発等を一層加速させる取り組みの追加等を目的。

第5弾(令和2年6月12日) 総額559億円(令和2年度第2次補正予算) (第5弾政府全体: 609億円)

世界的な感染の広がりの終息が見えず、100年に1度の危機を迎えている中、感染拡大を予防しながら、同時に社会経済活動を本格的に回復させるため、**感染症の治療法・ワクチン開発の加速**等を目的。

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 16

資料 12

います。これはここに書いてあるファビピラビルの臨床研究とか、新興感染症に即応する研究開発プラットフォームを作るということで、第2弾です。

第3弾については、32億円ということで、これは治療薬やワクチンの関係に対応しました。第4弾は、政府の令和2年度の第1次補正の予算で、やはり感染症の治療法、ワクチンだけではなくて、機器やシステムも含めて開発に対応しました。さらに今年度の2次補正で、感染症の治療法やワクチンについて、予算が措置されています。こういったかなり何段にもわたって、新型コロナに関しては対応している状況にあります。(資料12)

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発①

成果について、その一個一個がどういうものかをお話しするのはなかなか難しいわけです。例えば分子疫学や病態解明については、そのウイルスのタイプを見るということがあります。タイプを見て何が分かるかということ、これを追跡することで、感染した経路や、ワクチンも、どの株で作るかということがあるので、そういったことに利用できます。(資料13)

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発 ①

1. 分子疫学・病態解明

- ウイルスの伝播経路、感染メカニズム、重症化メカニズムを追跡するための研究を支援。
- 武漢由来とヨーロッパ由来の2種類の株があり、タイプを追跡することで、感染経路や流行の分析、ワクチンの開発につながる可能性。

2. 診断法・検査機器開発

- 新型コロナウイルス感染を早期に検出するための精度・感度、処理能力の高い検査の技術開発や機器開発、実用化促進を支援。
- ウイルスを迅速に検出するPCR検出機器の性能実証を実施。3月に製品化・保険収載。
- 抗原を迅速・簡便に検出する検査キットを開発。5月に製造販売承認。
- 唾液などのサンプルから25分程の反応で検出機器を必要とせず目視で判定できる迅速診断法を開発。

3. 治療法開発

- 患者を治療するため、既存承認薬から新型コロナウイルスへの適用拡大(ドラッグ・リポジショニング)や新規治療薬の開発、症状改善のため医療機器開発を支援。
- インシリコスクリーニング(コンピュータ・数値計算で行う候補化合物の絞り込み)により、既存薬データベースの約8,000化合物から118のヒット化合物を同定。
- 既存薬(ナファモスタット)が感染初期のウイルス侵入過程を阻止することを発見。
- 既存薬(アピガン・オルベスコ)の臨床研究を支援。
- 人工呼吸器や人工心肺装置(ECMO)等の性能や安全性向上に関する研究開発を支援。

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

17

資料 13

1. 分子疫学・病態解明

これは少し詳しくお話しします。感染研のホームページを見ると、コロナウイルスのゲノムの分子疫学というものが出ています。これはコロナウイルスも絶えず変異をするわけですが、そのタイプを追跡することで、感染経路や流行の分析、ワクチンの開発につながります。どのように伝搬し、どのように変異し、どのように感染拡大してきたかが分かっていきます。

これはその当時なのですが、国内分離株562人のウイルスゲノムを世界各地の分離株と比較するという作業を行っています。感染研のサイトに出ています。見ていただくと、武漢のウイルスはこういうタイプということが分かります。ダイヤモンドプリンセスというのは、

1. 分子疫学・病態解明

○本分野では、世界的なウイルスのゲノムデータシェアリングの枠組(GISAID)^(※1)が構築されるなどにより、リアルタイムのゲノム解析による研究開発の加速が可能となっている。

○ウイルスはヒトなどの細胞内で増殖しながら絶えず変異しており、タイプを追跡することで、感染経路や流行の分析、ワクチンの開発につながる可能性がある^(※2)。

○どのような経路でウイルスが伝播し、どのように変異し、感染拡大してきたか。国内外の血液サンプル等の検体を集積・解析すること等による**分子疫学・病態解明**が必要。

新型コロナウイルスのゲノム分子疫学

2020/04/16

3月以降 日本国内流行

ヨーロッパ

US東海岸

初期国内クラスター

武漢

ダイヤモンドプリンセス

US西海岸

初期国内クラスター

ヨーロッパ

ヨーロッパ

ヨーロッパ

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

18

国内分離株(562人)のウイルスのゲノムを公開されている世界各地の分離株(4,511人)と比較したところ:

- ダイヤモンドプリンセス号由来
 - 武漢由来のウイルス
 - 国内流行なし
- 初期国内クラスター(北海道等)
 - 武漢由来のウイルス
 - クラスター対策:有効
- 3月以降増加している国内流行
 - ヨーロッパからの帰国者由来
 - 各地でクラスター

国立感染症研究所
病原体ゲノム解析研究センター
JP198010104, JP20010103
https://gph.niid.go.jp/sov019/haplotype_networks

資料 14

ここら辺にいるということで、武漢のウイルスと非常に近いということが分かります。日本で初期にクラスターというものが報告されているわけですが、そういったウイルスは、こことこことこういったようなところで、それもおそらく武漢由来のウイルスであろうということが分かります。武漢由来のウイルスのタイプというのは、ダイヤモンドプリンセスとか、国内の初期のクラスターで広がっていたのだということが分かるわけです。

3月以降、日本の国内の流行株というのはここら辺にあります。これは何が分かるかという、日本の国内ではやったのは、ヨーロッパではやっていたウイルスのタイプと近いということが分かります。ではどうということがスペキュレーションできるかという、ダイヤモンドプリンセスは武漢由来で国内では広がらなかったこと、初期の国内クラスターというのは、武漢由来のウイルスだったということ、クラスターの対策で封じ込められていて広がっていないことが分かります。3月以降に増加している国内の流行のウイルスというのは、これとは別で、ヨーロッパから帰国した人たちがそういうウイルスを日本に持ち込んでいて、それが国内で流行していたということです。それがこういうウイルスの分子疫学、あるいは病態を見ることによって分かってきます。(資料14)

また診断法や検査機器の研究開発をしていただくということがあります。例えばこれはGeneSoCとって、遺伝子に関係するものですが、1時間以内でウイルス遺伝子をディテクトするようなキットと機器があります。唾液のサンプルで25分以内に検出できるようなものがあります。いろいろなものを開発しています。

治療法の開発も行っています。どのようなものをやるかという、ドラッグ・リポジショニングというもので、既存のいろいろな薬を調べていくことを、インシリコスクリーニングといいます。コンピューターや数値計算で、いろいろなものを化合物のデータベースから調べていって、このようなものがウイルスに効くのではないかと、立体構造とか動きなどを見て、そういったものを予測して、この薬が有効ではないかといったようなものにつなげていくというやり方です。

例えばつい最近、富岳などというスーパーコンピューターを使って検討するといったことも報道されていますが、それも手法としては同じです。非常に多くの化合物を富岳を使うとスクリーニングできますし、単に合う、合わないというか、動的なものも含めて検討できるということで、スーパーコンピューターの能力はこういった分野でも大きな力を発揮するといえます。

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発②

その他、ワクチンを開発するために研究費を出したりしています。基盤研究ですが、BSL3やクライオ電子顕微鏡などの基盤整備、ウイルスの基礎的な研究、もちろん国際連携についても、支援をしています。

AMEDの研究の助成というのは、こういった広い分野で有効に研究を進めていただいているということを理解していただけるかと思います。(資料15)

次に新型コロナウイルス感染症に関する国内外の研究開発の動向についてお話しします。これは健康・医療戦略室が作成していて、ここのアドレスに行っていれば見られる資料です。

会議は、6月19日健康・医療戦略推進専門調査会(第23回)で、これは内閣官房のページからご覧になれます。これは非常によくまとまっている資料だと思っています。(資料16)



新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発②

4. ワクチン開発

- ・ 今後の感染拡大防止のため、ワクチン候補の作製や国内安定供給のための技術開発を支援。
- ・ 組換えタンパク質を抗原とするワクチンの開発に関する研究、 mRNA技術に応用したワクチン、関連技術基盤の開発に関する研究を支援。現在、モデル動物の作出等に向け研究を進展。
- ・ 迅速な実用化を目標に、基礎研究、非臨床試験、臨床試験、(ワクチン) 供給のための技術開発の幅広い段階を支援。

5. コロナ研究を支える基盤

- ・ 病態解明、治療法、ワクチン開発のために、それを支える基盤的な基礎研究、機器整備、モデル動物作出、評価系確立を支援。
- ・ BSL3施設及びその付属施設にて、新興感染症の性状解析・診断法の確立・ワクチン開発・治療法開発を臨床現場から直結して実施できる基盤を整備。
- ・ 病原体解析に対応出来るクライオ電子顕微鏡施設を整備(京都大学 (BSL2施設)、北海道大学 (BSL3施設))。
- ・ 霊長類による感染実験の基盤の構築(医薬基盤研、大阪大学 (BSL3施設))。

6. 国際連携

- ・ アジア・アフリカ地域の海外研究拠点で得られる患者検体・臨床情報等を活用し、予防・診断・治療薬の開発や、今後の我が国の感染症対策に資する成果を早期創出するため支援。
- ・ 「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン(健康・医療推進本部決定)」等を踏まえて、「感染症領域」と「非感染症領域」に関し、アジア域内において体制整備した拠点病院との間で、医薬品・医療機器に関する国際共同治験等を行うことを支援。





19

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

資料15

資料5-2

新型コロナウイルス感染症に関する 国内外の研究開発動向について

令和2年6月19日
内閣官房健康・医療戦略室

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakakai/dai23/gijisidai.html>

健康・医療戦略推進専門調査会(第23回資料より)

資料16

SARS-CoV-2の特性とCOVID-19の病態 流行等の全般状況

今回のCOVID-19の、臨床経過や病態は、感染してもおおよそ8割は軽症、もしくは無症状で、2割程度の症例の方が肺炎の増悪で入院加療が必要になるということが分かっています。全体の2～3%で致命的となります。診断法は今、いろいろできてきていますが、治療法の確立はされていませんが、レムデシベルが5月7日に特例承認されています。

倦怠感などの他に、嗅覚障害や、味覚障害があるという症状が特徴的だといわれています。感染機序についても、受容体に結合するかということも明らかになっていて、そのタンパクも分かっています。潜伏期が1～14日、感染可能期間は発症2日前から発症後7～14日程度といわれています。

ではなぜ重症化するか、どういうリスクがあって重症化するかというのは、重篤な病気があったりするといわれており、ARDS、呼吸器の障害、サイトカインストームとか、凝固系の亢進(こうしん)などの関与が想定されています。また、重症化のマーカーがこういったものがあるのではないかとことは明らかになってきています。(資料17)

SARS-CoV-2の特性とCOVID-19の病態 流行等の全般状況

新型コロナウイルスに感染しても多くは軽症から無症状だが、数%は致死的な経過を辿る。有効な予防法(ワクチン)や治療法等の研究開発が重要。

1. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)とは

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)とは、SARSやMERSの病原体と同じコロナウイルスに分類される動物由来コロナウイルスである。感染源における宿主感染源に分類されており、BSL3施設で取り扱う必要がある。推定における致死率は0.1～1%と推定では軽症で確定されている(参考:季節性インフルエンザ1.1%未満、SARS 9.6%、MERS 35%)。

2. 感染機序

感染経路は、主に飛沫感染とされている。ウイルス表面に発しているスパイクタンパクが、ヒト細胞表面のACE2タンパクに結合することを介して感染する。潜伏期は1～14日(WHO)。感染可能期間は、発症2日前から発症後7～14日程度と考えられる(Wolfe R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020.)

3. 臨床経過、病態

感染しても、おおよそ8割は軽症、もしくは無症状であるが、2割程度の症例は肺炎の増悪で入院加療が必要となる。全体の約3%は重症化し、ICU管理や人工呼吸器管理が必要となり、全体の2～3%で致命的となる。臨床症状は、発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁、頭痛、倦怠感など、嗅覚障害・味覚障害を訴える例も多い。確定診断は、抗原検査、PCR検査によって行われる。治療法はまだ確立していないが、レムデシベル(ベクルー)が令和2年5月7日特例承認された。また、ファビピラビル(アビガン)、シクレソニド(オルベスコ)等治療薬の臨床試験が進められている。

4. 重症化の機序

重症化のメカニズムとして、ARDSによるサイトカインストームや凝固系の亢進などが想定されている。Dダイマーの上昇、CRPの上昇、LDHの上昇、プロトロンブンの上昇、リンパ球の低下、クレアチニンの上昇などが、重症化マーカーとして用いられる可能性がある。

資料 17

診断法の研究開発動向

ではどんな診断法があるかということ、大きく分けて、遺伝子関係のPCRの検査、ウイルスの抗原を見付けるのが抗原検査、抗体を見付けるのが抗体検査となっています。

ここにその原理が書いてあります。遺伝子を見付けるのは、どういう特徴があるかということ、特異度が非常に高いし、検出機関が限定的、あるいはこういったウイルスの部位に関する情報が要するというようなことがあります。また抗体反応だと、過去の感染履歴が分かるけれども、特異度が低いとか、抗原検査だと、免疫クロマトという方法があり、その方法を使うには、ウイルスの抗体が要ります。それぞれ目的があり、その目的によって、いろいろなものを使い分けるということになっているのだと思います。(資料18)

診断法の研究開発動向 世界の研究開発動向

PCR法について迅速化、核酸抽出の自動化の実用化が進められているとともに、より簡便な検査方法として、免疫クロマト法や、ELISA法等を原理とする抗原検査、免疫反応を検出する抗体検査についても実用化に向けた研究開発が進められている。

FDAで承認された主な検査

検査名	メーカー
Smart Detect SARS-CoV-2 (rRT-PCR) Kit	InBios (米国)
COVID-19 RT-Digital PCR Detection Kit	Gnomogen (米国)
Logix Smart Coronavirus 2019 (COVID-19) Kit	CO-DIAGNOSTICS INC. (米国)

ウイルス感染症の病原体検査の原理

PCR検査

- ウイルスを抽出(遺伝子-抗原検査)
- 特異度高い、活動性の感染を検出
- 検出範囲が限定的
- ウイルス存在部位に関する情報が必要

抗原検査

- ウイルスタンパク質(遺伝子検査)
- RT-PCR、RT-LAMPのほかに、イソサーマルアンプレーションが必要
- ウイルスタンパク質(抗原検査)
- 免疫クロマト、ELISA法など
- 抗原抗体反応が必要

抗原検査

Sofia 2 SARS Antigen FIA	Quidel Corporation (米国)
--------------------------	-------------------------

抗体検査

Architect SARS-CoV-2 IgG	Abbott (米国)	IgG	ELISA
Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test	Autobio (中国)	IgM / IgG	免疫クロマト
Platelia SARS-CoV-2 Total Ab	Bio-Rad (米国)	Pan-Ig	ELISA

Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset

(Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(12):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259)

資料 18

治療法の研究開発動向

治療法についてです。ここにたくさん書いてありますが、進捗でいうと、レムデシビルなどが世界で承認されています。かなりの多くの候補薬があって、300以上の臨床治験があります。先ほどもお話ししたように、やはりすぐにできるということ、既存の薬を今のCOVID-19に転用していくということを考えるのが早いので、ドラッグ・リポジショニングが中心ですが、徐々に新規の治療薬、新しい薬をコンピューターでデザインしていき、そういったものの開発も始まっています。ただこれは新規の薬なので、人間や細胞にどれだけ毒性があるかということが分かりません。これに比べて社会に出てくるまでには当然時間がかかるということは分かります。

薬も抗ウイルス薬というものから、重症化に対応する、あるいは重症化しないように対応するという薬という分け方があります。(資料19)

治療法の研究開発動向												世界の研究開発動向		
■ 候補薬レムデシビル、ファビピラビル、トニズマブが世界で承認されている。110以上の候補薬において300以上の臨床試験が実施中。既存薬のドラッグリポジショニングが中心だが、徐々に新規治療薬も開発されている。												■ 候補薬「ドラッグリポジショニング」は、短期間で実用化が可能だが十分な効果が得られない場合が多いと想定される。一方、新規治療薬開発には時間を要する。		
主要なドラッグリポジショニング(既存薬を転用)と新規治療薬(新規薬)の比較												主要な臨床試験		
◆抗ウイルス薬候補						◆重症治療薬・ARDS・重症化抑制薬候補						◆主要な臨床試験		
一般名	商品名	会社名	薬の分類	作用機序	開発国	一般名	商品名	会社名	薬の分類	作用機序	開発国	一般名	会社名	薬の分類
レムデシビル	ベクリ	アビバ	抗ウイルス	RNAポリメラーゼ阻害	U.S.(日本承認)	トニズマブ	アクテムラ	中外製薬(ロシュ)	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	Y-CoV555	イーライリリー	モノクローナル抗体
ファビピラビル	アビガン	(日本) 武田薬品工業(海外) 武田薬品工業	抗ウイルス	RNAポリメラーゼ阻害	日本(海外承認)	レタミマブ	レタマブ	武田薬品工業	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
ヒドロキシクロキニン	プラクニル	サンofi	抗炎症	多機能的	U.S.	チキサマブ	チカドロン	武田薬品工業	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
ロピナビル/リナピビル	カトラ	アビバ	抗ウイルス	プロテアーゼ阻害	U.S.	ヒンズリマブ	ヒンズリマブ	中外製薬(ロシュ)	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
DAS181	未承認	Ansan Biopharma, Inc.	抗ウイルス	RNAポリメラーゼ阻害	U.S.	CD24Fc	未承認	Oncoimmunology, Inc.	抗CD24	免疫調節	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
azovim of bromide	未承認	NPO Petrova	抗炎症	多機能的	ロシア	AB464	未承認	Abnova S.A.	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
エムトシビル	エムト	武田薬品工業	抗ウイルス	RNAポリメラーゼ阻害	日本	カナモスマ	イワリス	サファイアファーマ	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
アシスロピリン	ジスロ	ファイザー	抗炎症	多機能的	カナダ, U.S.	サリムマブ	ケナザラ	サファイアファーマ	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
イベルメクトール	ストロモトル	メルク	抗寄生虫	多機能的	ドイツ	イリシチニブ	オルミエラ	イーライリリー	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
中国武漢ウイルス研究所	オルベスコ	中国人アブ	抗ウイルス	RNAポリメラーゼ阻害	中国	イマテニブ	グレイブ	バルティス	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
中国武漢ウイルス研究所	未承認	Ronark	抗寄生虫	多機能的	中国	シノグリフ	フーシェ	アストラゼネカ	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
						ワザグパント	未承認	バイオベブ	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
						ママルマ	未承認	Swedish Orphan Biovitrum	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン
						トリアジタン	未承認	Novartis Pharmaceutical	抗IL-6	免疫抑制	U.S.	高度免疫抑制薬	武田薬品工業	免疫グロブリン

資料19

予防法(ワクチン)の研究開発動向

ワクチンについても同じです。130というか、150以上といわれているのですが、この資料を作った2020年6月の時点では、10件以上の臨床治験がやられています。もう第3相試験はかなり増えていると思いますが、この時点では第2相試験がこれ、第1相試験がこれでした。

今までよく知られているワクチンというのは、組み換えタンパクのワクチンとか、不活化ワクチンです。主には抗原を使って免疫反応を起こすというものになっていると思います。タンパク質を使うワクチンについて、一般的にいうと、例えばサブユニット、組み換えタンパクのワクチンだと、遺伝情報から迅速かつ大量にものが作られて、品質管理もしやすいということがあります。同じエピトープをそろえてあるので、全粒子を使うと、免疫原性は強くても、品質がそろえないかもしれませんが、こういったサブユニットだと品質管理がしやすいです。そういった特徴と逆のことがデメリットになり、免疫原性が強いと、当然副反応やリスクも出てくる可能性

予防法(ワクチン)の研究開発動向		世界の研究開発動向																
WHO(世界保健機関)によると130以上のワクチンの研究開発が進んでおり、2020年6月の時点で10件の臨床試験が実施されている。(第2相試験が3件、第1相試験に7件まで進捗)																		
Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines: 9 June 2020 https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/candidate-vaccines																		
核種ワクチン <table border="1"> <tr> <td>Inovio (米国)※</td> <td>INO-4800</td> <td>第1相試験(米国)</td> </tr> <tr> <td>Moderna (米国)</td> <td>mRNA-1273</td> <td>第2相試験(米国)</td> </tr> <tr> <td>国立アレルギー感染症研究所(NIAID)※</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pfizer</td> <td>BNT162</td> <td>第1相試験(欧州、米国)</td> </tr> <tr> <td>強イオエステック</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Inovio (米国)※	INO-4800	第1相試験(米国)	Moderna (米国)	mRNA-1273	第2相試験(米国)	国立アレルギー感染症研究所(NIAID)※			Pfizer	BNT162	第1相試験(欧州、米国)	強イオエステック			ワクチンの種類 	
Inovio (米国)※	INO-4800	第1相試験(米国)																
Moderna (米国)	mRNA-1273	第2相試験(米国)																
国立アレルギー感染症研究所(NIAID)※																		
Pfizer	BNT162	第1相試験(欧州、米国)																
強イオエステック																		
ウイルスベクターワクチン <table border="1"> <tr> <td>オックスフォード大学(英国)</td> <td>AZD1222</td> <td>第2/3相試験(英国)</td> </tr> <tr> <td>AstraZeneca※</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>中国カンシ/バイオロジクス</td> <td>Ad5-nCoV</td> <td>第2相試験(中国)</td> </tr> <tr> <td>北京バイオテクノロジー研究所</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		オックスフォード大学(英国)	AZD1222	第2/3相試験(英国)	AstraZeneca※			中国カンシ/バイオロジクス	Ad5-nCoV	第2相試験(中国)	北京バイオテクノロジー研究所			ワクチン開発上の懸念点 <ul style="list-style-type: none"> ○副作リスク: ワクチン関連病態(Vaccine Associated Disease Enhancement)、ワクチン接種による感染性の増悪 ○ウイルス変異: ワクチンの接種前後に変異が起きた場合、効果が減弱する ○生産供給体制: 製造・供給の体制構築には時間を要する。 <p>※1種類のワクチン製造プラットフォームでは全世界のニーズに対応し、複数のワクチン開発が必要か。</p>				
オックスフォード大学(英国)	AZD1222	第2/3相試験(英国)																
AstraZeneca※																		
中国カンシ/バイオロジクス	Ad5-nCoV	第2相試験(中国)																
北京バイオテクノロジー研究所																		
サブユニットワクチン(組換えたんぱくワクチン) <table border="1"> <tr> <td>Novavax (米国)※</td> <td>NVX-CoV2373</td> <td>第1/2相試験(台湾)</td> </tr> </table>		Novavax (米国)※	NVX-CoV2373	第1/2相試験(台湾)	その他の(注目の) <ul style="list-style-type: none"> スペインワクチン: クイーンズランド大学(オーストラリア)※ mRNAワクチン: CureVac(ドイツ)※ ウイルスベクターワクチン: 香港大学、パスカル研究(フランス)、チーエス社(オーストラリア)、ビッソック大学(米国)※ 中国武漢ウイルス研究所: Johnson & Johnson(米国) 中国武漢ウイルス研究所: Sinovac, GSK 組み換えタンパクワクチン: Clover Biopharmaceuticals Australia(オーストラリア)※ 													
Novavax (米国)※	NVX-CoV2373	第1/2相試験(台湾)																
不活化ワクチン <table border="1"> <tr> <td>米Dynavax Technologies</td> <td>CoronaVac</td> <td>第1/2相試験(中国)</td> </tr> <tr> <td>中国シノバック</td> <td>バイオテック</td> <td></td> </tr> <tr> <td>中国武漢ウイルス研究所</td> <td></td> <td>第1/2相試験(中国)</td> </tr> </table>		米Dynavax Technologies	CoronaVac	第1/2相試験(中国)	中国シノバック	バイオテック		中国武漢ウイルス研究所		第1/2相試験(中国)	資料20							
米Dynavax Technologies	CoronaVac	第1/2相試験(中国)																
中国シノバック	バイオテック																	
中国武漢ウイルス研究所		第1/2相試験(中国)																

資料20

があると考えられます。

逆に同じエピトープを使って作ると、品質管理はしやすいかもしれませんが、免疫原性というのが弱いので、例えばアジュバントなどを添加して免疫原性を上げてやらなければいけません。ワクチンとしての特徴がそれぞれあるということを考えなければいけないと思います。

ウイルスベクターとか、核酸ワクチンというものがあります。例えばウイルスベクターのワクチンだと、強力な免疫原性を得られることは分かっていますが、ウイルスベクターを使って、ワクチンを働かせるので、そのベクターに関する副作用がどうかとか、宿主のゲノムの遺伝子の組み込みのリスクとかがどうなのかが分からないということが一般的にはいわれています。

核酸ワクチンだとDNAワクチンとか、mRNAワクチンというものがあるわけですが、DNAワクチンだと大量製造が可能で、理論的には細胞性の免疫も惹起したりします。ただDNAワクチンだと、免疫原性が弱いのではないかとされています。

ここには両方まとめて書いてありますが、mRNAタイプだとどんなことがいわれているかということ、細胞質に入って短時間で抗原を作ることがあるので、そういった利点があっても、mRNAというのは不安定なので、細胞に入るまでの安定性が低く、ちゃんと細胞に入ってそういう抗原を作るかどうかは分からないということが弱点です。

あと核酸ワクチンもウイルスベクターワクチンも、今まで人でのものはないというのが正直なところですが、DNAワクチンについては、獣医分野では承認済みのものがあるのは確認されています。それぞれのワクチンにはそれぞれのメリットとデメリットがあるということを理解しておく必要があります。(資料20)

機器(ECMO等)、システム等の研究開発動向

システムといったものについても、例えばセルフチェックアプリです。みんながステイホームということで、家にいるときに、症状のセルフチェックに利用できるものが各国でも開発されています。今、日本でも追跡接触アプリというものも厚労省から、皆さん、使ってくださいとお話されているかと思いますが、そういったものもいろいろな国で開発されています。

あと胸部CTも、肺の診断が分かるようなAIを使ったものが開発されたり、人工呼吸器も長い時間使えるようなもの、あるいは量産できるようなものというのが世界で開発されています。(資料21)

機器(ECMO等)、システム等の研究開発動向 世界の研究開発動向

追跡接触アプリに加えてセルフチェックアプリの開発も進んでいる。
機器に関しては人口呼吸器生産への異業種メーカーの参入が顕著

システム

セルフチェックアプリ

症状のセルフチェックに利用
症状をAIドクターが分析、感染の可能性を判断

COUGHVID: スイス連邦工科大学ローザンヌ(EPFL)
<https://www.epfl.ch/research/domains/cic/coughvid/>

Apple COVID-19: 米Apple
<https://apps.apple.com/ja/app/id1504131184>

NHS COVID-19 App: 英国NHS(National Health Service)
<https://covid19.nhs.uk/>

追跡接触アプリ

https://cio.go.jp/sites/default/files/uploads/documents/techteam_20200509_05.pdf

接触度に応じた施設や地域への立ち入り制限・感染者隔離のためのツール
(例)中国(立入制限)、韓国、台湾(感染者隔離)

公衆衛生当局による濃厚接触者の把握のための補完ツール
(例)シンガポール(ブルートース)、インド(位置情報)

通知を受けた接触者の行動変容による感染拡大防止の、個人向けツール
(例)ドイツ(完全匿名型)、イスラエル(位置情報のみ把握)

個人情報の取り扱い、プライバシーや監視社会への懸念

シンガポール、韓国、英国、米国、オーストラリア、フランス、イタリア、インド、
ルウェー、ポーランド...30か国近くで実施、稼働

機器

胸部CT AIで肺のCT画像解析を支援するソフトウェア開発

独Siemens Healthineers

CT画像を用いた新型コロナウイルス感染症(以下COVID-19)の診断をAIの技術によってアシストする臨床研究向けのソフトウェアを開発し、世界中の医療施設へライセンスの提供を開始

<https://www.siemens-healthineers.com/ja-press-room/press-releases/pr-20200519-cv-w-covid-19.html>

その他:
米マウント・サイナイ病院
中国アリババ(集団検下のアリババ健康、阿里雲、連華院などの報道あり)

人工呼吸器 **ドイツ社人工呼吸器**

人工呼吸器生産への異業種メーカーの参入

<https://www.dynac.com.au/newsroom/newsroomupdates/updates.html>

米国 セネラル・モーターズ、テスラ、トヨタ・モーター・ノース・アメリカ、フォード

欧州 PSA(フランス)、セアトス(スペイン)、ダイソン(英国)、タイムラー(ドイツ)

資料 21

振興会通信 Vol.166 August 2020

16

6. 国際連携：アジア地域における臨床研究・治験ネットワーク構築事業

アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン(健康・医療推進本部決定)というものがああります。感染症領域と、非感染症領域に関して、アジア域内で所要の体制を整備し、その体制を整備した拠点との間で、医薬品・医療機器に関する国際共同治験を行うことを目指すものです。

コロナウイルスについても、一番下に書いてあるのですが、日本の臨床拠点の能力と経験をベースとして、アジアと共同研究を可能とするいろいろなソフトの事業、人材育成とかデータ収集、評価法を整備して、コロナ対策の国際共同治験に持っていかればいいというものもこういった枠組みで進めており、そういった事業について取り組みを進めています。(資料24)

新型コロナウイルス感染症対策に関するAMEDの研究開発
6. 国際連携：アジア地域における臨床研究・治験ネットワーク構築事業

○「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン(健康・医療推進本部決定)」等を踏まえて、「感染症領域」と「非感染症領域」に關し、アジア域内において所要の体制整備を行い、**体制整備した拠点病院との間で、医薬品・医療機器に関する国際共同治験等を行うこと**を目指す。

【事業の概要】

- 「アジア健康構想に向けた基本方針」(平成28年7月健康・医療推進本部決定、平成30年7月改訂)のもと、与党の提言等を踏まえた「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン」(令和元年6月)が策定された。
- 同グランドデザインの具体化するものとして、**治験体制・臨床研究体制の整備**について、**感染症並びに非感染症領域ごと**に今後取り進むべき具体的な事項を整理した**検討報告書**が、令和2年4月、アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォースによりとりまとめられた。
- 上記報告書及び新型コロナウイルス感染症の拡大を踏まえ、令和2年度1次補正予算で本事業を開始。日本とアジア諸国が連携し、臨床試験実施拠点のネットワークの構築を図るため、臨床試験を実施するための基盤整備に関する研究を公募により支援する。

【新型コロナウイルス感染症に関する研究開発】

- 日本の臨床研究拠点の能力・経験をベースとした、**アジア共同開発(臨床研究・治験)を可能とするソフト事業(人材育成、データ収集、評価方法等)**を、**拠点に必要な医療器材等ハード支援等と一体的に構築**。

資料 24

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関するAMEDの活動

AMEDそのものが一体どういうことをやったかという、早い時期、1月31日にコロナウイルスに關係する研究成果とデータを広く迅速に共有する声明に署名しました。署名者というのは、AMEDやNIHを含む研究支援機関や出版社も含めてですが、データ共有について、研究者に呼び掛けるとともに、われわれもそういった情報発信に取り組んでいます。

アメリカ主催のいろいろな会議とか、G7の科学リーダー会合に参加したり、こういったような研究成果のデータを広く共有しています。例えば先ほどのウイルスの分子疫学的なものもそうですが、こういったものに取り組んだりしています。いろいろな会議に出て、そういった知見の交換をして、我々の知見を生かしていただけるようなこともあれば、そういったことにも取り組んでいます。(資料25)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関するAMEDの活動

医療研究開発におけるAMEDの取組

- 令和2年1月31日、新型コロナウイルスに關する研究成果とデータを広く迅速に共有する声明に署名。署名者(AMEDやNIHを含む研究支援機関や出版社等)は、データ共有につき研究者等に呼びかけるとともに、自身も取り組む。
- 米国主催の新型コロナウイルスへの対応に関する電話会議やG7科学リーダー会合に参加。
- ワシントン事務所及びロンドン事務所より、現地の研究や知見に関する最新情報を定期的に入手し、健康・医療戦略室、文科省、厚労省、経産省、総務省、特許庁等とタイムリーに共有。
- 新型コロナウイルスに係る既存薬や新薬の開発、ワクチン開発の支援に着手。

新型コロナウイルスに關する研究成果とデータを広く迅速に共有する声明の主な内容

我々は、研究者等に、COVID-19に關する研究成果とデータを広く迅速に共有することを呼びかける。また、以下に取り組む。

- ・ 学術誌は、新型コロナウイルスに關する研究内容についてアクセスをフリーとし、研究論文の提出前データや前刷りの共有は、本署名に参加した学術誌での出版に先駆けた公表をみなさな。
- ・ 研究成果は、データの利用可能性を明確にした上で、投稿時または投稿前にプレプリントサーバー等で公開する。
- ・ 新型コロナウイルスに關する研究内容は論文の投稿時点で、著者の許可の下、世界保健機関(WHO)に速やかに共有する。
- ・ 新型コロナウイルスに關するある研究については、できる限り迅速かつ幅広く、質の高い中間及び最終データを共有する。

新型コロナウイルス感染症対策に係る国際連携の枠組み

○米国主催 新型コロナウイルスへの対応に關する電話会議(定期開催)

<主な出席者>
日米美仏韓をはじめとする約20か国の科学技術顧問
日本からは上山CSTI有識者議員が出席(AMEDも参加)。

<概要>
米国ドログマイヤー 大統領府科学技術政策局長の呼びかけにより、3月初めより週1回程度開催。学術出版社に対して、WHOデータベース等への論文・データの迅速な公表を呼び掛けるレターを共同発行したほか、検査方法や治療薬の開発状況等の意見交換を実施。

○G7科学リーダー会合(2020年4月30日開催)

<主な出席者>
日本 竹本内閣府特命担当大臣(科学技術政策)
上山CSTI有識者議員、三島AMED理事長
米国 ドログマイヤー 大統領府科学技術政策局長
EU ガブリエル 欧州委員(イノベーション・研究・教育・青少年担当)

<概要>
新型コロナウイルス感染症に關する科学技術についての意見交換を実施し、国際連携の重要性を確認。

資料 25

月例セミナー
(難波講師)

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発(まとめ)

最後、まとめますと、こういった研究開発でどういうことをやっているかという、診断法、検査機器の開発をやっています。治療法は抗ウイルス薬、薬でありますとか、感染症対策の技術についての研究助成を行う、ワクチンについてであるとか、分子疫学、基盤的なものについてもクライオ電顕を含め、いろいろなことをAMEDで取り組みを進めています。(資料26)

新型コロナウイルス感染症対策に関連するAMEDの研究開発(まとめ)

診断法・検査機器開発	治療法開発	ワクチン開発
<p>○迅速診断キットの基盤的研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・LAMP及びビーム/クロマト等による迅速診断キット開発に必要な遺伝子解析及び関連技術開発。 <p>○迅速ウイルス検出機器導入実証</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既に開発されている迅速ウイルス検出機器(GeneSo)について、新型コロナウイルスの検査に活用できるようにするため、既存のPCR機器による検査を行っている機関等に導入し、現場での実効性や操作性の確認も合わせて行い、実利用の加速化につなげる。 	<p>○抗ウイルス薬開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SARS等に対する感染複製阻害薬候補等を用いた抗ウイルス作用の検証による治療薬候補を特定。加えてin vitroや感染動物モデル等の評価系を開発。 ・インフルエンザ治療薬(アビガン(ファビピラビル))について多施設での臨床研究。 ・既存治療薬とは異なる作用機序等に着眼した新薬の候補の中で、特に効果と期待できる薬剤の開発を推進。 <p>○ウイルス等感染症対策技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・簡易・迅速かつ分散的なウイルス検査、感染拡大防止に向けたシステム、重症患者等に向けた医療機器等の開発・実証等支援。 	<p>○ワクチン開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組織スタンパク合成系を用いたワクチン抗原とアジュバントを組合せたワクチン候補の作製と関連技術の開発。 ・mRNA技術を用いたワクチン候補を作製、関連技術を開発。 ・ワクチン候補の作製、動物を用いた検討、アジュバント等関連技術の開発といった基礎研究から、非臨床試験(薬理試験、毒性試験)、臨床試験(第1相試験)までのワクチン開発。
<p>○政府からの出資金を活用した医薬品・医療機器等の創出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・産学官の連携を通じて、新型コロナウイルス感染症対策を含む革新的な医薬品・医療機器等の創出に向けた研究開発を推進 		
<p>分子疫学・病態解明</p> <p>○感染症ゲノム解析・免疫レプロト解析及び統合型データベース共有</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者及び感染者からの検体について、次世代シーケンサーによる解析を実施するとともに、患者の免疫レプロト解析を行い、臨床・疫学等の情報と統合し、活用出来る基盤を構築する。 <p>○国内外の検体の確保・解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内外の血液サンプル等の検体を集積・解析すること等により、予防法、診断法、治療薬の開発を加速する。 	<p>○感染性臨床検体等の解析基盤の整備及び創薬基盤の充実</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既存のBSL2/3ユニットを改修・整備し、単細胞解析装置(クライオ電子顕微鏡)などを設置するとともに、感染動物を取り扱う設備を更新・整備する。 <p>○技術基盤のシーズ開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新型コロナウイルス感染症及び新興感染症に係る創薬等研究開発において科学的・技術的課題や研究開発に係る新たなアプローチの必要性などを踏まえ、創薬等研究開発に求められる新たな技術基盤のシーズを広く公募により開発。 	<p>コロナ研究を支える基盤</p> <p>○新型コロナウイルス感染症対策のための研究基盤の強化・充実</p> <ul style="list-style-type: none"> ・計算機用サーバーの整備によるインシリコ解析の強化、及び化合物ライブラリー及び化合物スクリーニング機能強化による治療薬探索の効率化。 ・ベトナム、フィリピン、中国、タイの海外研究拠点を中核に、他の研究拠点と連携して、新型コロナウイルス感染症に関する研究を集中的に実施することにより、知見を集約し、研究成果を早期に創出。 ・日本の臨床研究拠点の能力・経験をベースとした、アジア共同開発(臨床研究・治療)を可能とする人材育成、データ収集、評価方法を、拠点に必要な医療機器等ハード支援等と一体的に構築する。 <p>○高品質なバイオリソースの確保</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高品質バイオリソースを新型コロナウイルス影響下でも着実に維持・提供を継続するため、最良限的人的リソースのみでバイオリソースの維持活動を可能とする省力化の実現、飼育環境等における異常・故障などの緊急事態の感知・対応等のリモート化の実現。

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

資料 26

<参考> 関係機関との連携等

関係機関とどういう連携をしているかというのは、データシェアリングとか、製薬工業会ともこういったことを確認しています。ホームページを見ていただくと、どういうテーマが進んでいるかということが分かるようなワンストップのものを一元化でAMEDも作っています。これが私どもの取り組んでいる内容になります。(資料27)

AMEDの取り組みとして、今日ご紹介をさせていただきました。ご清聴をどうもありがとうございました。

<参考> 関係機関との連携等

- 世界の研究支援機関や学術誌出版社と共同で、研究データや結果を共有すること、また、そのことが研究者の使命である論文発表に不利にならないように取り組む声明に署名したことを発表。(令和2年2月3日)
<https://www.amed.go.jp/news/topics/20200203.html>
- 日本製薬工業協会(以下、製薬協)と、日本の製薬企業を含む産学官の連携を強化・相互協力により、オールジャパンとして以下の3つのCOVID-19対策に取り組むことを確認。(令和2年3月27日)
 - ① 低分子化合物の提供(ドラッグ・リポジショニング)
 - ② BSL-3施設を用いたワクチン開発
 - ③ 中和抗体医薬品の研究開発<https://www.amed.go.jp/news/other/20200327.html>
- 公募情報や研究成果など一元化し、一覧性をもって閲覧を可能とする「AMEDの新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する研究開発支援について(まとめ)」を開発、適時、情報更新を実施。(令和2年3月17日)
<https://www.amed.go.jp/news/topics/covid-19.html>

Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

資料 27

《会場からの質疑応答》

<質問者 1>

面白いお話をありがとうございました。コロナウイルスのタイプがどんどん変異していくという話で、武漢のタイプからヨーロッパのタイプに変わっていったということです。それから先程のあの図で、アメリカの西海岸というものも少し出ていたと思いますが、これが3つ目の変異ということになるのですか。いずれにしても、そういうふうに変異を繰り返しているというか、かなり変異しているときに、今の抗原検査だの、抗体検査だのというものが、要はもともとPCRでも70%しか当たらないとかそういう話があったのですが、そちらのほうも例えば2種類なり、3種類なり、全部共通でできるものなのか、あるいはそれぞれ何か特性が変わってくるのか、そういうことがあるのでしょうか。それが1つです。

それから同じように今、ワクチン開発とか、薬の開発とかもやっているわけですが、こうやって変異してしまえばワクチンもまた効かなくなるという話もあります。今、一生懸命やっていることが変異によってどういうふうになっていくのか、その辺の見通しとかもできれば教えていただきたいと思います。

<難波講師>

なかなかポイントのところを聞かれていると思います。一般的な話として、PCRを掛けるときに、最初に見付かったウイルスのときと、少し感度が悪いといってもう1回デザイン、プライマーを変えてPCRを掛けたりすることはあることだと思います。ただ診断のレベルまでそれが及んでいるかどうかというのは、新しい解析をしていかなければ分からないことだと思います。今は私はそういう話はまだ聞いていません。

ワクチンを作るときの免疫原性のお話ですが、そこはやはり一番のポイントになるところだと思います。どういったところをそういったものに使っているかというのは、私も情報がないのですが、一般的に共通なものを使うのか、特徴的なものを使うのかということはあるかと思います。

<質問者 1>

もう1個いいですか。24枚目でしたか、ワクチン開発のところで、確かニュースとかで、アストラゼネカとオックスフォードか何かのものが近々第3相でしたか、それで開発が早いのではないかという話が出ていましたが、この資料にはそれは出ていますか。その辺とかの見通しとかはどうですか。

またこの質問も多いと思いますが、日本に入るのは、いつごろが見込まれるのでしょうか。その辺も含めて、教えていただければと思います。

<難波講師>

われわれがファンディングしているものしか基本的に情報がないというのが正直なところですが。アストラゼネカも報道で第3相に入ったということが出ていたと思います。

<質問者 2>

ありがとうございます。せっかくの機会なので、あえて素人っぽい質問です。先ほどの先生のご説明の中で、日本の場合というのはコロナに関するいわゆる死亡者とか、重症になる方は各国から見るとかな

り少ない比率だということです。これは日本の医療体制とか、そういったものもあると思いますが、いわゆる日本人の持つ体質とか、そういうものも含めて少ない理由とか、その辺をもう少し説明いただければと思います。

<難波講師>

これも世界の方が非常に興味を持っているテーマだと思います。例えば、オーストラリア、ニュージーランドでも、日本のような死亡の割合ではないかということがいわれています。それが人種というよりも、アジアの地域に何か共通なものがあるのではないかというスペキュレーションがなされているということは我々も承知しています。しかし直接私どもがファンディングしているわけではありません。今のところ、私が事実として持ち合わせているものはありません。

