

ほらいずん

# 新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの研究開発動向

科学技術予測センター 主任研究官 伊藤 裕子

## 【概要】

感染者の行動や環境要因により感染の拡大を生じる新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な流行は、人々の生活や社会経済活動に大きな影響を及ぼしている。そのため予防ワクチンが強く求められ、世界保健機関（WHO）は、世界中で進められている予防ワクチン候補の研究開発状況のリストを定期的に発表している。2020年7月24日発表のリストでは、人に対する臨床試験の段階に達しているワクチンのうち、DNAやRNAを利用する核酸ワクチンがもっとも多いことが示された。核酸ワクチンは予防ワクチンとしてまだ実用化されていないが、ワクチン作製の期間が従来よりも短くて済むなどの利点を持つ。また、論文分析より、核酸ワクチンの研究開発に関する論文はここ10年以上増加傾向にあることが示され、研究開発の知見が蓄積されつつあることが示唆された。

キーワード：COVID-19, 予防ワクチン, 臨床試験, 核酸ワクチン

## 1. はじめに

2019年12月に中国の武漢市で流行が確認された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急速に全世界に広がり、2020年3月11日に世界保健機関（World Health Organization, WHO）はパンデミック（世界的な大流行）の状態であると発表した。

飛まつ感染や接触感染を主な感染経路とするCOVID-19は、感染者の行動や環境要因により感染の拡大を生じ、症状は発熱や呼吸器症状等で多くは軽症であるが、高齢者や基礎疾患を持つ者は重篤化する可能性が高いと考えられている<sup>1)</sup>。2020年6月30日までに、世界の216の国・地域において確認された感染者数は1,000万例を超え、死亡数も50万例を超えたと報告された<sup>2)</sup>。日本国内では、2020年6月30日までに、感染者は約18,723人、死亡者は974人と報告された<sup>3)</sup>。現時点（2020年7月27日時点）でも、感染者・死亡者ともに増加し、終息の兆しがない。

したがって、人々が安心して社会活動や経済活動を行うためには、有効な治療薬や感染予防のためのワクチンが必要である。

治療薬としては、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のRNA鎖の伸長反応を阻害する抗ウイルス薬（remdesivir）があり、重症患者に対して使用が認められている<sup>4)</sup>。しかし、インフルエンザの治療薬のように軽症者を含めて広く投与できる抗ウイルス薬はなく、予防ワクチンもない。

現在、予防ワクチンの研究開発は、世界中の企業や研究機関が急ピッチで進めている。本稿では、現時点でのCOVID-19予防ワクチンの研究開発動向について概説する。

## 2. COVID-19 予防ワクチンの研究開発の状況

### 2-1 予防ワクチンの研究開発のプロセス

#### まず、医薬品の研究開発のプロセス

まず、医薬品の研究開発について解説する。医薬品開発（ワクチン含む）は、国際的協調が取られており、日本・米国・欧州各国などの先進国では、研究開発プロセスや安全性等の法規制は概ね共通する。

その研究開発は、基礎研究→前臨床試験（非臨床

試験) →臨床試験(治験) →承認申請・審査というプロセスを経る。前臨床試験は、動物を用いて薬の有効性や安全性などを調べる研究段階である。臨床試験は、人に対する有効性や安全性などを調べる研究段階であり、その中にフェーズ 1, 2, 3 の 3 段階を含む。

医薬品は患者の治療を目的とするので、医薬品の臨床試験ではフェーズ 1 以外は患者を対象に実施される。一方、一般的にワクチンは健康人の予防を目的とする。したがって、感染症予防ワクチンの臨床試験では、すべての臨床試験のフェーズにおいて健康人の集団を対象に行う。フェーズ 1 は小規模、フェーズ 2 は接種量や接種回数及び接種経路等を明確にすることを目的に実施し、フェーズ 3 は大規模に実施し、ワクチンの有効性と安全性のデータを得る<sup>5)</sup>。臨床試験のフェーズの途中であっても、期待したような効果が得られなかった場合や、安全性に問題が発生した場合などは、その時点で臨床試験は中止になる。

## 2-2 COVID-19 予防ワクチンの候補

### (1) COVID-19 予防ワクチンの候補と研究開発段階

WHO は、2020 年 7 月 24 日付で、COVID-19 の予防ワクチン候補の研究開発状況に関するリストを発表した<sup>6)</sup>。リストには、研究開発段階、ワクチンの種類、開発者などの情報が含まれた。

図表 1 に、予防ワクチン候補の研究開発段階につ

いてまとめた。全 166 の予防ワクチン候補のうち、前臨床試験段階 141 候補、臨床試験段階 25 候補であった。そのうち臨床試験の最終段階であるフェーズ 3 に達しているワクチン候補は 5 候補、フェーズ 2 は 2 候補、フェーズ 1/2 (フェーズ 1 と 2 を続けて実施) は 10 候補、フェーズ 1 は 8 候補であることが示された。

### (2) COVID-19 予防ワクチンの種類

予防ワクチンは、あらかじめ免疫(抗体)を獲得することを目的として、病原体(ウイルス)そのものや一部を体内に入れることであり、感染症の発症を予防したり発症時の症状を軽減したりする。

このときに体内に入れるウイルスなどの材料(抗原)は複数考えられ、COVID-19 予防ワクチンの研究開発では少なくとも 8 種類のワクチン(抗原)が検討されている<sup>7)</sup>。これらは図表 2 に示すように、新型コロナウイルス本体の病原性を失わせたり弱めたりして用いるもの、新型コロナウイルスの遺伝子の一部を別のウイルスに遺伝子組み換えしてウイルスベクター(遺伝子の運び屋)として用いるもの、新型コロナウイルスの遺伝情報を含む核酸(DNA, RNA)を用いるもの、新型コロナウイルスのタンパク質を用いるものであり、大きく 4 種類に分けられる<sup>7)</sup>。これらの大部分は、遺伝子組み換え技術を利用している。

一般的にウイルスは、遺伝情報である核酸(DNA

図表 1 COVID-19 予防ワクチン候補と研究開発段階

研究開発段階 ワクチン数	前臨床試験	臨床試験					合計
		フェーズ 1	フェーズ 1/2	フェーズ 2	フェーズ 3	計	
ワクチン候補数	141	8	10	2	5	25	166

注) フェーズ 1/2 とは、フェーズ 1 と 2 を続けて実施すること。

出典：参考文献 6) より作成

図表 2 COVID-19 予防ワクチンの研究開発で使用されるワクチン(抗原)の種類

抗原の種類	
コロナウイルスを使う 〈ウイルスワクチン〉	不活化して使う
	弱毒化して使う
コロナウイルス遺伝子の一部を他のウイルス遺伝子に組み換えて使う 〈ウイルスベクターワクチン〉	細胞内で増殖するタイプのウイルスを使う
	細胞内で増殖しないタイプのウイルスを使う
コロナウイルスの遺伝情報の核酸(DNAやRNA)を使う 〈核酸ワクチン〉	DNAを使う
	RNAを使う
コロナウイルスのタンパク質を使う 〈タンパク質由来ワクチン〉	タンパク質だけを使う
	ウイルス様の粒子(タンパク質から成る殻)を使う

出典：参考文献 7) より作成

あるいはRNA) をタンパク質の殻 (カプシド) で包むというシンプルな構造をとり、ウイルスによってはエンベロープという脂質と膜タンパク質から成る膜で更にカプシドを包んでいる<sup>8)</sup>。新型コロナウイルスは、遺伝情報としてRNAを持つウイルス (RNA ウィルス) であり、エンベロープを有する。ウイルスの表面には外側に突き出たスパイクプロテインがあり、これを人の細胞表面に存在するACE2 レセプターに接着させて細胞内に侵入し、そこでウイルスのRNAを放出する。ウイルスに侵入された人の細胞はウイルスRNAをタンパク質に翻訳し、それを基に人の細胞内でウイルスが再構成される<sup>7)</sup>。

したがって、COVID-19の感染にスパイクプロテインが重要な役割を果たすと考えられ、スパイクプロテインを含むウイルスの部分や、スパイクプロテインの遺伝子やタンパク質がワクチン (抗原) の材料として主に検討されている<sup>7)</sup>。

### (3) COVID-19 予防ワクチンの種類と研究開発状況

図表3には、WHO発表のワクチン候補リストに掲載された臨床試験段階の25の予防ワクチン候補をワクチンの種類別に分類し、研究開発段階ごとの候補数を示した<sup>6)</sup>。その結果、25の予防ワクチン候補のうち、最終段階のフェーズ3に達しているのはウイルスワクチン、ウイルスベクターワクチン、核酸ワクチンであり、中でも合計数では核酸ワクチンが10候補と最も多いことが示された。

ウイルスワクチンは現在多くの感染症予防に使用されているタイプのワクチンであるが、ウイルス本体を使用するので安全性の確保が重要であることや、通常、鶏卵を用いてワクチン製造をするため大量の鶏卵の準備や培養などワクチン製造過程に手間や時間が掛かる点に問題がある<sup>7)</sup>。

ウイルスベクターワクチン (組み換えウイルスワクチンともいう<sup>9)</sup>) は、細胞内で増殖するタイプのウイルスベクターを用いたワクチンではエボラワクチン (2019年12月に米国で承認<sup>10)</sup>) があり、細胞内で非増殖なウイルス (アデノウイルスなど) をウイルスベクターとして用いたワクチンはまだないが、遺伝子治療ではアデノウイルスベクターは長年利用されてきた<sup>7)</sup>。

タンパク質由来ワクチンは、新型コロナウイルスのスパイクプロテインや膜タンパク質といったタンパク質を投与するワクチンであるが、アジュバントという免疫を刺激する因子を併せて投与しないと免疫が生じないと考えられている<sup>7)</sup>。別のタンパク質由来ワクチンは、新型コロナウイルスの遺伝情報 (RNA) の部分がない、殻のみのウイルス様粒子 (VLP) であるので病原性がなく、かつ免疫応答はされるため期待されるが大量生産は困難と考えられている<sup>7)</sup>。

核酸ワクチンは、これまでのワクチンと大きく異なる。新型コロナウイルスの遺伝情報の一部のみ (スパイクプロテインに関するDNAやRNA) を人工的に合成し、これを人に投与することで、人の細胞内にウイルスのタンパク質を作らせて、免疫応答を生じさせるワクチンである<sup>7)</sup>。核酸ワクチンは、病原性がなく、かつ遺伝子情報や材料があれば容易に作ることができる。しかし、人に投与するワクチンとして使用が承認されたものはまだ存在していない。

DNAワクチンでは、遺伝子組み換えベクターであるプラスミドDNAにスパイクプロテイン遺伝子などを組み換えて人に直接投与するか、エレクトロポレーション法 (電気せん孔法) によって細胞に入れる<sup>7)</sup>。プラスミドDNAに組み換えられたウイルス遺伝子 (DNA) は人の細胞内でRNAに転写されてmRNAとなり、翻訳されてウイルスタンパク質ができ、これが抗原となる。

RNAワクチンでは、スパイクプロテインの遺伝情報

図表3 COVID-19 予防ワクチン候補の種類と研究開発段階

ワクチンの種類	臨床試験					合計
	フェーズ 1	フェーズ 1/2	フェーズ 2	フェーズ 3	計	
ウイルスワクチン		2		3	5	25
ウイルスベクターワクチン	1		1	1	3	
核酸ワクチン	3	6		1	10	
タンパク質由来ワクチン	4	2	1		7	

注) フェーズ 1/2 とは、フェーズ 1 と 2 を続けて実施すること。

出典：参考文献 6) 及び 7) を参考に作成

報が含まれる RNA を脂質で覆うなどして、人に投与する<sup>7)</sup>。人の細胞に入った RNA は mRNA として働き、この情報を基に翻訳されてウイルスタンパク質ができ、これが抗原となる。

## 2-3 COVID-19 予防ワクチン候補である核酸ワクチン

### (1) 臨床試験段階の核酸ワクチン候補

既に臨床試験の研究段階に入っている核酸ワクチン候補の研究開発状況と研究開発実施機関を図表 4 に示した。

核酸ワクチン 10 候補のうち、DNA ワクチンが 4 候補、RNA ワクチンが 6 候補であった<sup>6)</sup>。研究開発実施機関からみると、Pfizer（ファイザー）以外はメガファーマ（巨大製薬企業）の参加がなく、中小企業やベンチャー企業が研究開発の主体であることが示唆された。

### (2) 核酸ワクチンの利点と懸念点

核酸ワクチンは、従来のワクチンとは異なる新しいタイプのワクチンであり、前項 2-2 にも示したように次のような利点がある。

- ワクチン製造にはウイルスの病原性部分を使用しない。
- ワクチンの製造期間が、従来のウイルスを培養

するワクチン製造（通常 1 年以上かかる）に比べて大幅に短縮できる。

- 変異が速いウイルスであっても、遺伝情報がわかればその変異に対応して、迅速に新たなワクチンの作製ができる。

しかし、核酸ワクチンは人に対して使用が承認されたことがないワクチンであり、次のような懸念点がある。

- ◆ 感染予防に十分な免疫応答を生じて、それをある程度持続することができるか。
- ◆ 免疫応答を助けるために使用する適切なアジュバントがあるか、又は新たにアジュバントを研究開発することができるか。
- ◆ ワクチンの接種により、重篤な副反応（副作用のこと）が発生する可能性はないか。

## 3. 論文からみえる核酸ワクチンに関する研究開発動向

### 3-1 核酸ワクチンに関する論文件数の推移

核酸ワクチンの研究動向について、論文分析を基に示した。論文データベース（Web of Science, Clarivate Analytics 社）を用いて、世界全体と 5 か国ごとの論文件数の推移を分析した。なお、5 か国は、20 年間（2000-2019 年）の核酸ワクチンに関する

図表 4 COVID-19 予防のための核酸ワクチン候補の概要

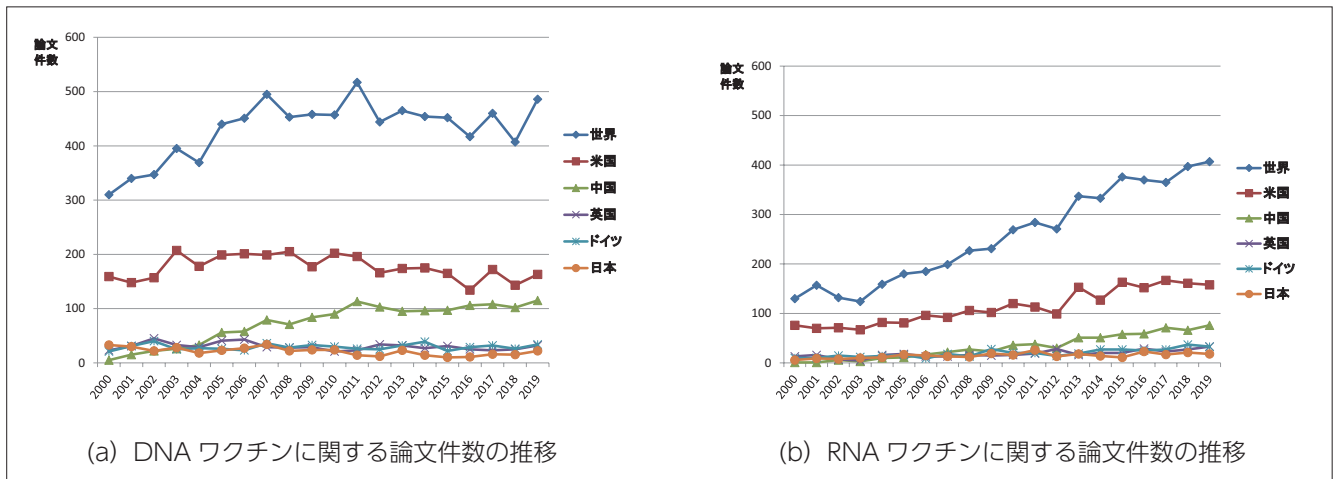
核酸ワクチンの種類	特徴	臨床試験のフェーズ	研究開発実施機関
DNAワクチン	DNAプラスミド エレクトロポレーション法	フェーズ1/2	Inovio Pharmaceuticals（米国企業） International Vaccine Institute（在韩国国際機関）
	DNAプラスミド アジュバント	フェーズ1/2	大阪大学（日本大学） アンジェス、タカラバイオ（日本企業）
	DNAプラスミド	フェーズ1/2	Cadila Healthcare Limited（インド企業）
	（不明）	フェーズ1/2	Genexine Consortium（韓国企業）
RNAワクチン	LNP(脂質ナノ粒子)	フェーズ3	Moderma（米国企業） NIAID(米国立アレルギー感染症研究所)
	LNP(脂質ナノ粒子)	フェーズ1/2	BioNTech（ドイツ企業） Fosun Pharma（中国企業） Pfizer（米国企業）
	（不明）	フェーズ1/2	Arcturus Therapeutics（米国企業） Duke-NUS（シンガポール大学）
	LNP(脂質ナノ粒子)	フェーズ1	Imperial College London（英国大学）
	（不明）	フェーズ1	Curevac（ドイツ企業）
	（不明）	フェーズ1	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences（中国軍研究機関） Walvax Biotech（中国企業）

注) フェーズ 1/2 とは、フェーズ 1 と 2 を続けて実施すること。特徴の項目の“（不明）”は出典資料において特に記載がなかったことを示す。

出典：参考文献 6) より作成



図表5 核酸ワクチンに関する論文数の推移



注) 検索は、検索ワード“DNA vaccine” AND “virus” (左)、“RNA vaccine” AND “virus” (右)、期間 1975-2020 年、論文の種類 article として実行した (2020 年 7 月 15 日実施)。

出典：Web of Science (Clarivate Analytics 社) を用いて作成

論文数の合計が上位 5 位の国を選んだ。

図表 5 に示すように、全体 (世界) の傾向は、DNA ワクチンに関する論文数では、2005 年以降から大きな増減はなくほぼ一定の推移 (図表 5(a)) を示し、RNA ワクチンに関する論文数では、2004 年以降に増加 (図表 5(b)) を示した。

国別では、DNA ワクチン及び RNA ワクチンのどちらに関しても米国の論文数がかつても多く、次いで中国であった。DNA ワクチンの論文では、米国と中国の論文数の差は小さく、米国では 2011 年以降に論文数が減少し、中国ではほぼ一定数を推移していることからその差は更に小さくなることが予想された。RNA ワクチンの論文に関しては、米国及び中国の論文数の差はやや大きいですが、2015 年以降に米国の論文数はほぼ一定となり、一方中国の論文数は緩やかに増加しているため、米国と中国の論文数の差は次第に小さくなると思われる。

また、RNA ワクチンの論文では、世界の論文数の増加状況が 5 か国を合わせた増加状況に比べて急激であった。分析したところ、5 か国以外の複数の国で、近年論文数が増えていることが示された。

以上より、核酸ワクチンについての研究開発の知見が急速に蓄積されつつあることが示唆された。

### 3-2 核酸ワクチンに関する被引用回数のトップ論文

近年 (2016-2019 年) に発表された核酸ワクチンに関する論文を、前述の論文データベース (Web of Science) を用いて同様な検索ワード等で検索した結果、DNA ワクチンの論文は 1,770 件、RNA ワクチ

ンの論文は 1,539 件であった。

これらの論文のうち、被引用回数がかつとも多い論文を調べたところ、DNA ワクチンでは「Vaccine protection against Zika virus from Brazil (Nature, vol. 536, 474-478, 2016)」で被引用回数 278 回、RNA ワクチンでは「Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination (Nature, vol. 543, 248-251, 2017)」で被引用回数 230 回であることが示された。

両論文とも内容は、ジカウイルスによる感染症の予防ワクチンの研究開発についてであり、動物実験での効果を示した。ジカウイルス感染症は蚊を媒介し、妊婦が感染すると胎児に重大な影響を与える感染症であり、2015 年には南米やカリブ海地域の 20 の国や地域で流行した<sup>11)</sup>。

残念ながら、ジカウイルス感染症予防のための核酸ワクチンはまだ実用化されていない。しかし、WHO 発表のワクチン候補リストに掲載された研究開発実施機関には、ジカウイルス感染症の核酸ワクチン開発の実施機関が複数含まれている。このことは COVID-19 予防ワクチンの研究開発に、ジカウイルス感染症のワクチン開発の知見が活用されていることを示唆すると考えられる。

## 4. おわりに

本稿は、2020 年 7 月 27 日時点で公表されたデータに基づいて解説を試みたものである。COVID-19 予防ワクチンに関する研究開発は加速しており、時々刻々と状況が変化していることに注意されたい。

- 1) 国立感染研究所 感染症疫学センター, <注目すべき感染症>新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), IDWR 2020 年第 23 号
- 2) World Health Organization (WHO), Coronavirus disease (COVID-19) pandemic  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (2020.7.1 アクセス)
- 3) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症の現在の状況と厚生労働省の対応について (7月1日版), 2020年7月1日発表.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_12177.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12177.html) (2020.7.9 アクセス)
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の「医療用医薬品 情報検索」を用いて、疾患名等により検索を行い、得られた医薬品添付文書等の情報から記載。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2020.7.10 アクセス)
- 5) 厚生労働省, 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について (薬食審査発 0527 第 5 号), 平成 22 年 5 月 27 日発表.
- 6) WHO, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, 2020.7.24.  
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2020.7.27 アクセス)
- 7) Ewen Callaway, The race for coronavirus vaccines, Nature, Vol.580: 576-577, 2020.
- 8) ウイルスを知る, ひと目でわかるウイルスと病気, Medical Tribune, Special Edition, 2-4, 2014年12月9日版.
- 9) 感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関する考え方, 「異種抗原を発現する組換え生ワクチンの開発における品質/安全性評価のありかたに関する研究」総合報告書 (研究代表 山口照英), 平成 29 年度 厚生労働行政推進調査事業, 2017.
- 10) FDA (U.S. Food and Drug Administration), First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response, FDA NEWS RELEASE, 2019.12.19 発表.
- 11) ジカウイルス感染症とは, 国立感染症研究所  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/6224-zika-fever-info.html> (2020.7.16 アクセス)