

200942037A

厚生労働科学研究費補助金

健康安全・危機管理対策総合研究事業

健康危機管理事態において用いる医学的
対処の研究開発環境に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤
(慶應義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学)

平成 22(2010)年 3 月

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金

健康安全・危機管理対策総合研究事業

総括・分担研究報告書

健康危機管理事態において用いる医学的 対処の研究開発環境に関する研究

研究代表者	竹内 勤	慶應義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学
研究分担者	黒木 由美子	(財) 日本中毒情報センターつくば中毒 110 番
	明石 真言	(独) 放射線医学総合研究所緊急被ばく医療研究センター
	近藤 久禎	(独) 国立病院機構災害医療センター
	見理 剛	国立感染症研究所細菌第二部
	諸熊 一則	財団法人化学及血清療法研究所第 I 製造部
	西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス I 部第三室
	川上 浩司	京都大学大学院医学研究科医学部薬剤疫学分野
	齋藤 智也	慶應義塾大学医学部熱帯学寄生虫学
研究協力者 (順不同)		
	奥村 徹	内閣官房副長官補(安全保障・危機管理)付
	大友 康裕	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
	高橋 元秀	国立感染症研究所細菌第二部
	大隈 邦夫	財団法人化学及血清療法研究所 品質管理部
	辻 香織	慶應義塾大学グローバルセキュリティ研究所
	飯田 薫	(財) 日本中毒情報センター
	遠藤 容子	(財) 日本中毒情報センター
	今田 優子	(財) 日本中毒情報センター
	荒木 浩之	(財) 日本中毒情報センター
	吉岡 敏治	(財) 日本中毒情報センター
	松井 沙矢子	京都大学大学院医学研究科

目次

I. 総括研究報告

- 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究 …… 1
竹内 勤

II. 分担研究報告

1. 化学物質・化学剤対処医薬品の供給について …… 21
黒木 由美子
(資料1) 未承認薬の要望： メチレンブルー
(資料2) 未承認薬の要望： フォメピゾール
(資料3) 未承認薬の要望： プルシアンブルー
(資料4) 未承認薬の要望： マーク I 神経剤解毒キット
(資料5) 避難所スクリーニング問診票（化学災害用） v1.0
(資料6) 化学災害用 症状、身体所見時間経過記録（発災後 24 時間以内） v1.0
(資料7) 化学災害・テロ 2次トリアージ早見表 v1.0
(資料8) 化学災害用診療記録 v1.0
(資料9) 薬事法に基づく医薬品、医薬部外品又は化粧品の審査等に係る手数料
(資料10) 手数料等の区分
2. 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究 …… 61
近藤 久禎
(資料1) 神経剤拮抗薬自動注射器の概要
(資料2) DuoDote™ 添付文書
3. 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究 …… 77
明石 真言
4. 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究
「ボツリヌストキソイドの供給体制について」 …… 81
見理 剛
5. 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究
-医薬品小班：特に抗毒素について- …… 89
諸熊 一則
6. 健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究
抗ウイルス薬によるバイオテロ対策の現況：ST-246- …… 95
西條 政幸

7. 米国 EUA 制度に基づく事例と日本における特例承認	101
川上 浩司	
8. CBRN テロ対抗医薬品の研究開発環境に関する政策的側面の調査研究	109
齋藤 智也	
(資料1) グローバルヘルスセキュリティイニシアチブ・公衆衛生危機に対する 医薬品ワークショップ アジェンダ	
(資料2) グローバルヘルスセキュリティイニシアチブ・公衆衛生危機に対する 医薬品ワークショップ参加報告書	
(資料3) 公衆衛生危機対抗医薬品事業ステークホルダーワークショップ&生物 医学先進研究開発局企業発表会 アジェンダ	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	147
IV. 研究成果の刊行物・別刷	151

厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業)
総括研究報告書

健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究

研究代表者 竹内 勤 慶應義塾大学教授・医学部熱帯学寄生虫学

研究要旨 CBRN テロに使われるおそれのあるハザードを抽出し、これらに対する医薬品の準備状況の日米のギャップ分析を行い、優先して検討すべきハザード及び医薬品を中心に詳細な検討を行い、問題点を整理した。米国で使用されている対抗医薬品の半数は国内未承認であり、その承認申請の推進方策を検討すると同時に、未承認薬の使用に関する法的整備を進める必要性が明らかになった。また、テロ対抗医薬品に関しては、特に国家備蓄のシステム形成への要望が強く、次年度の主要な検討課題として位置づけられた。

研究分担者

黒木 由美子

(財)日本中毒情報センター・施設長

明石 真言

(独)放射線医学総合研究所緊急被ばく医療
研究センター・センター長

近藤 久禎

(独)国立病院機構災害医療センター・室長

見理 剛

国立感染症研究所細菌第二部・主任研究官
諸熊 一則

(財)化学及血清療法研究所第 I 製造部・主
任部員

西條 政幸

国立感染症研究所ウイルス I 部第三室・室長

川上 浩司

京都大学大学院医学研究科・教授

齋藤 智也

慶應義塾大学医学部・助教

A. 研究目的

健康危機管理事態を想定した際、これに対する医学的対処の事前準備は、被害軽減のために不可欠である。本研究は、健康危機管理事態の中でも、化学剤、生物剤、核爆弾/放射性物質による (Chemical, Biological, Radio-nuclear, CBRN) テロリズム発生時を想定した、医学的対処の事前準備のあり方を検討するものである。医学的対処の中でも、予防薬、ワクチン、薬剤といった「テロ対抗医薬品」を対象とし、検知・診断機材や人工呼吸器などの治療補助機材や、個人・集団防護機材、予備的医療施設 (テントや仮設ベッドなど医療の急増需要に対処する物品等) は本研究では扱わない。

「テロ対抗医薬品」は、研究・開発・生産・供給・使用の各過程において、一般医薬品とは異なる困難を抱えている。平時には需要が少なく治験実施が困難であるため、有効性・安全性の評価を経て承認を取得し

た医薬品は限られている。一方、突発的な危機発生時には大量供給が必要になるため、備蓄を含めた供給体制の整備が必要である。また、さらに、事態発生時には安定供給が困難になると考えられ、安全保障物資としての側面からも検討が必要であろう。使用に際しては、未承認薬の緊急的使用に伴う副作用被害の補償等、克服すべき様々な課題がある。このような特殊性を有する医薬品の研究開発と供給に関するスキームの構築は各国の懸案事項であり、テロ対策の国際的枠組みである世界健康安全保障イニシアチブ (Global Health Security Initiative, GHSI) においても、各国が協調して取り組むべき課題として認識されている。

本研究は、CBRN テロ事態発生時の被害軽減を目指した「テロ対抗医薬品」の事前準備のあり方を検討するものである。準備を検討すべき医薬品を検討し、これらの質（効果・安全性の高い医薬品を）・量（必要量）・供給（手遅れになる前に）を確保するシステムの検討を行い、健康危機管理行政の向上に資する提言を行うことを目的とする。

初年度である本年度は、まず検討対象とするハザードの一覧化を行い、国内外のギャップ分析を行い、現状認識を行う。そのうち代表的医薬品については、各分野別に研究分担者において詳細を調査し、個別薬剤の問題・論点を抽出し、優先的検討対象を明らかにする。

また、自国の取組を検証するうえで、諸外国の取組との対比は有用である。また、諸外国との協力による研究開発や事前準備態勢の構築も不可欠なアプローチである。本年度は、米国における未承認薬の緊急的

使用に関する事例研究を行ったほか、世界健康安全保障イニシアチブ主催による公衆衛生危機に対する対抗医薬品ワークショップおよび米国保健福祉省が主催する公衆衛生危機対抗医薬品事業ステークホルダーワークショップ&生物医学先進研究開発局企業発表会に参加し、諸外国におけるテロ対抗医薬品の備蓄・供給体制に関する有用な取組事例の情報収集と国際的な協調における論点抽出を行う事を目的とした。

B. 研究方法

1. 検討対象とするハザードの一覧化と国内外のギャップ分析（竹内、齋藤）

米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 等によりテロ使用の可能性が示唆されているハザード（化学物質、病原体、放射線物質等）の網羅的リストアップを行い、化学(C)、生物(B)、核/放射線(RN)の各々について、下記のデータソースによりハザードのリストアップを行い、各ハザードについて、米国における代表的対抗医薬品、国家備蓄 (Strategic National Stockpile, SNS) の有無、それらの日本における承認状況を調査し、米国を比較対象としたギャップ分析を行った。米国における代表的対抗医薬品は、米国内で承認されているもの、または(承認が無くても)米国の国家備蓄に含まれている薬剤を対象として比較を行った。

<データソース>

① 化学(C)

- ・ 化学テロに用いられる可能性が示唆される化学物質として CDC website に列記されてハザードおよびそれらの解毒剤

として承認あるいは備蓄されている医薬品¹⁾。

- ・ The International Programme on Chemical Safety (IPCS) により化学物質中毒に対する代表的解毒剤として挙げられている医薬品およびその対象となるハザード²⁾

② 生物(B)

- ・ 生物テロに用いられる可能性が示唆される病原体・毒素として CDC website に列記されているハザードのうちカテゴリー A に属するもの（高伝染性、高致死率であり、人為使用が行われれば社会的混乱を引き起こすと考えられるもの）およびそれらに対する予防・治療薬（ワクチン、抗毒素等を含む）として承認あるいは備蓄されている医薬品³⁾。

③ 核/放射線(RN)

- ・ 核/放射線テロに用いられる可能性が示唆される放射線物質として CDC website に列記されているハザードおよびそれらに対する治療薬として承認あるいは備蓄されている医薬品⁴⁾。
- ・ (独)放射線医学総合研究所により、被爆・体内汚染の可能性のある放射線核種として挙げられているハザードおよびそれらに対する治療薬として承認あるいは備蓄されている医薬品⁵⁾。

④ 共通 - 医薬品情報

上記データソースのほか、米国については米国 Food and Drug Administration (FDA) website "Drugs@FDA" による医薬品情報、日本については添付文書により承

認状況、適応症等の確認を行った^{6), 7)}。

2. 主なハザードに対する個別の問題抽出と優先課題の整理（詳細は分担報告を参照）

1 で検討された内容をもとに、優先して検討すべき対象として挙げられたハザード及び医薬品を中心に詳細な検討を行った。

(1) 化学剤対抗医薬品について

(黒木・近藤)

化学物質による中毒の未承認解毒剤・拮抗剤について、2008年に開催された北海道洞爺湖サミット医療対策における化学テロ用解毒剤・拮抗剤の準備状況および国内の実態調査、国際化学物質安全性計画(IPCS)による解毒剤・拮抗剤評価に基づいた国内解毒剤・拮抗剤の承認状況などについて現状調査を実施した(黒木)。その中で、国内未承認解毒剤・拮抗剤についての早期承認が必要とされるものを抽出し、要望申請の要望書を作成した(黒木)。特に神経剤およびシアン中毒の解毒薬については、緊急医療現場における使用方法の検証を行い、開発時に求められる要件を抽出した(近藤)。

さらに、発災時の医薬品の迅速な供給を補助する手段として、患者症状等から原因物質を推定するための情報収集フォームの作成を行った(黒木)。

(2) 核・放射線対抗医薬品について

(明石)

米国の放射線防護機関である NCRP が提唱する放射性核種による体内汚染の治療薬について、我が国で必要とされているが未承認であるか入手困難なもの、また効能外

使用しかできない医薬品を選び、現状分析、今後のあり方について検討した。

(3) 生物剤対抗医薬品について

(見理・諸熊・西條)

生物剤対抗医薬品については、本年度はボツリヌス毒素（見理・諸熊）および天然痘（西條）に対する対抗医薬品の現状調査による問題抽出を実施した。ボツリヌストキソイドの現状については、欧米を中心とした各国の保健衛生機関ほか国際会議において最新の状況を調査した（見理）。ボツリヌス抗毒素製剤については現状の製造及び供給・保管体制をレビューし、問題の抽出を行った（諸熊）。天然痘については、近年海外で開発が進んでいる抗ウイルス薬の開発状況をレビューし、今後の我が国での活用を検討した（西條）。

3. 諸外国の体制整備状況の調査

(1) 米国緊急時使用許可（EUA）制度に基づく事例と日本における特例承認（川上）

海外における緊急時の医薬品に関する事例として米国における緊急時使用許可（EUA）を取り上げ検討を行った。日本の厚生労働省、米国 FDA および米国疾病予防センター（CDC）の発出した各種行政文書を精査し、また関連論文を参照し、EUA の実際の事例および日本における特例承認の経緯、そしてその比較を行った。

(2) 諸外国の体制整備状況の調査（齋藤）

米国ワシントン DC で開催された G7 + メキシコの枠組みである世界健康安全保障イニシアチブの主催による公衆衛生危機に対する対抗医薬品ワークショップ（GHSI

Medical Countermeasures Workshop、平成 21 年 11 月 4 日～5 日開催）に参加し、各国の CBRN テロ対抗医薬品の研究開発および事前準備の取組に関する情報収集を行うほか、日本における事例を紹介し、国際的な意見交換を行った。また、米国保健福祉省が主催する公衆衛生危機対抗医薬品事業ステークホルダーワークショップ & 生物医学先進研究開発局企業発表会（平成 21 年 12 月 2 日～4 日）に参加し、米国の政策及び取組に関する情報収集を行った。

C. 研究結果

1. 検討対象とするハザードの一覧化と国内外のギャップ分析（竹内、齋藤）

(1) ハザードのリストアップおよび代表的対抗医薬品に関する調査

リストアップされたハザードの一覧を表 1～3 に示した。各ハザードに対して過去の人為使用の有無、リスク概要、米国の代表的対抗医薬品とその医薬品の日本での認可・入手状況をまとめた。

① 化学(C)

45 種のハザードがリストアップされた（表 1）。うち過去に人為使用が行われたものは 13 種であり、世界大戦時に兵器として使用されたもの（硫化マスタード等）、テロに使用されたもの（サリン等）が含まれる。過去に人為使用が行われなかったものには、兵器として開発されたものの実際の使用に至らなかったもの（アルシン等）のほか、人為使用あるいは事故により被害をもたらす可能性のある生物毒素や金属などが含まれる。

これらのハザードに対する特異的解毒剤

は存在しない場合が多く、承認されている対抗医薬品は米国においても限られていた。リストされた45種のハザードに対して、米国における対抗医薬品は、20薬剤あり、うち日本において承認されているのは11薬剤であった(表4)。これらには原末・試薬から院内調製を行っている4薬剤(グルコン酸カルシウムゲル、亜硝酸ナトリウム、フィゾスチグミン、メチレンブルー)が含まれる。

② 生物(B)

6種のハザードがリストアップされ(表2)、米国にはこれらに対する13種類の医薬品・ワクチンが存在し、うち国内では5種類が承認(適応外含む)されていた(表4)。未開発のものについては、ハザードに対する相当品が国内に存在するものもある。各々について、米国及び日本の状況を簡単に記す。

・炭疽

米国ではワクチン(Anthrax vaccine absorbed, AVA)が承認され、国家備蓄されていた。これに加え、未承認(開発中)の抗毒素2種の国家備蓄が行われていた。日本ではワクチンや抗毒素は承認されておらず、開発も行われていなかった。

・天然痘

米国では承認されたワクチンのほか、未承認(開発中)のワクチン(Modified Vaccinia Ankara, MVA)が国家備蓄されていた。日本では異なる株のワクチンが承認され、備蓄されていた。医薬品について、米国でも承認品はないが開発段階の薬剤が

ワクチンの副作用事例について臨床使用された事例がある。この医薬品については、西條研究分担者が詳細を分担研究報告書で報告している。

・ウイルス性出血熱

米国、日本ともワクチン等対抗医薬品は存在せず、研究段階であった。

・ボツリヌス毒素

米国においては、5価(ABCDE)トキソイドが未承認のまま備蓄され使用されていた。また、乳児用抗AB毒素が承認されているほか、開発中の6価(ABCDEF)抗毒素が国家備蓄されていた。日本では異なる種類のトキソイド(ABEF, 未承認だが研究機関にて少量備蓄)および抗毒素(ABEF, 承認・国家備蓄)が存在する。これらの開発・備蓄等の状況は見理研究分担者および諸熊研究分担者が分担研究報告書で詳細を報告している。

・ペスト、野兔病

米国、日本とも有効なワクチンは存在しないが、米国では、有効とされる抗生物質の国家備蓄が行われていた。

③ 核/放射線(RN)

19種のハザードがリストアップされ(表3)、米国にはこれらに対する12種類の医薬品が存在し、そのうち国内では6種類が承認はされているが全て適応外であった(表4)。

核/放射線被爆に際しては、洗浄、下剤や利尿薬の投与等対症療法が用いられるが、核種によりキレート剤の投与が有用である。

健康危機想定シナリオおおよびハザード		過去の人為使用	リスク概要	海外(米国)の代表的対抗医薬品	左記医薬品の日本での状況				
C: 化学物質・化学剤の混入、散布等による中毒 1ページ目	生物毒薬	アプリン	DDC	なし	トウアズキに含まれる毒薬であり、自然の摂取ルートは経口、吸入で呼吸抑制等(死亡のリスクあり)。エアロゾル化による生物兵器として有力とされる。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-		
		プレバトキシン	DDC	なし	神経性貝毒。経口摂取により消化器症状、神経症状、吸入により呼吸困難、気管支痙攣(大量で死亡のリスクあり)。	神経性貝毒。吸入により呼吸困難、気管支痙攣(大量で死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		コルヒチン	DDC	なし	球根等に含まれるアルカロイド。痛風治療薬として用いられる。経口摂取で消化器症状、多臓器不全、骨髄抑制等(死亡のリスクあり)。	球根等に含まれるアルカロイド。痛風治療薬として用いられる。経口摂取で消化器症状、多臓器不全、骨髄抑制等(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		ジギタリス	DDC	なし	植物毒。心不全等の治療薬として用いられる。経口摂取で消化器症状、低カリウム血症、頻脈等(死亡のリスクあり)。	植物毒。心不全等の治療薬として用いられる。経口摂取で消化器症状、低カリウム血症、頻脈等(死亡のリスクあり)。	抗ジギタリス抗体(承認)	承認(未開発)	
		ニコチン	DDC	なし	タバコの葉に含まれるアルカロイド。経口摂取で消化器症状、神経症状(死亡のリスクあり)。	タバコの葉に含まれるアルカロイド。経口摂取で消化器症状、神経症状(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		リシン	DDC	あり	植物由来に含まれるリボ毒薬であり、自然の摂取ルートは経口、吸入により呼吸抑制等(死亡のリスクあり)、エアロゾル化による生物兵器として有力(入手・生成が容易、即効性、治療法なし)。フランスでテロによる死亡事例あり(1978年)。	植物由来に含まれるリボ毒薬であり、自然の摂取ルートは経口、吸入により呼吸抑制等(死亡のリスクあり)、エアロゾル化による生物兵器として有力(入手・生成が容易、即効性、治療法なし)。フランスでテロによる死亡事例あり(1978年)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		サキトキシン	DDC	なし	貝毒。麻痺や呼吸困難(死亡のリスクあり)。	貝毒。麻痺や呼吸困難(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		テトロドトキシン	DDC	なし	フグ毒。経口摂取で神経症状、麻痺等(死亡のリスクあり)。	フグ毒。経口摂取で神経症状、麻痺等(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		ストリキニーネ	DDC	なし	マツノ種子に含まれるアルカロイド。経口、吸入、静注等により精神神経症状、痙攣、麻痺(死亡のリスクあり)。	マツノ種子に含まれるアルカロイド。経口、吸入、静注等により精神神経症状、痙攣、麻痺(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		トリコチセンマイコトキシン	DDC	なし	カビ毒。自然の経口摂取のほか、エアロゾル化による生物兵器の可能性が示唆されている(死亡のリスクあり)。	カビ毒。自然の経口摂取のほか、エアロゾル化による生物兵器の可能性が示唆されている(死亡のリスクあり)。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-	
		神経剤	有機リン系化合物 (タブン、サリン、ソマン、VX、他)	DDC	あり	解毒剤の緊急投与ができない状況下では、重症化、死亡のリスク。毒性はタブン<サリン<ソマン<VX。国内でテロによる死亡事例あり(1994年・1995年サリン事件)。	atropine, pralidoxime(承認) 承認 Mark I(上記薬剤の自動注射器のキット) (承認/SNS) 承認(未開発) (自衛隊、東京消防庁で個人輸入して備蓄) 承認(告知申請)	承認 承認(未開発) (自衛隊、東京消防庁で個人輸入して備蓄) 承認(告知申請)	
			カーバメート系化合物	IPSC	なし	有機リン酸系化合物に類似。	atropine(承認)	承認	
			酸化マスタード(マスタードガス)	DDC	あり	自然界にはなく化学兵器として開発され、第一次大戦で大軍に使用された。吸入により皮膚、粘膜、眼粘膜、気道等を腐食。重症では肺水腫。治療すれば致死率は低い。	自然界にはなく化学兵器として開発され、第一次大戦で大軍に使用された。吸入により皮膚、粘膜、眼粘膜、気道等を腐食。重症では肺水腫。治療すれば致死率は低い。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-
			ナイトロジェンマスタード	DDC	なし	自然界にはなく化学兵器として開発されたが実際の使用例はない。吸入により皮膚、眼粘膜、気道等を腐食。重症では肺水腫、酸化マスタードより腐食困難。	自然界にはなく化学兵器として開発されたが実際の使用例はない。吸入により皮膚、眼粘膜、気道等を腐食。重症では肺水腫、酸化マスタードより腐食困難。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-
			ルイサイト(2-クロロロクロロエチルジクロロアルシン)	DDC	あり	自然界にはなく化学兵器として開発された。酸化マスタードに類似。	自然界にはなく化学兵器として開発された。酸化マスタードに類似。	dimecaprol(BAL)(承認)	承認
血液剤	ホスゲンオキシム	DDC	なし	自然界にはなく化学兵器として開発されたが実際の使用例はない。酸化マスタードに類似。	自然界にはなく化学兵器として開発されたが実際の使用例はない。酸化マスタードに類似。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-		
	フッ化水素酸	DDC	なし	冷却剤等に使用。吸入により皮膚、眼粘膜、気道等を腐食。少量の液体の経口摂取あるいは経皮吸収で低カルシウム血症等の全身症状を引き起こす(死亡のリスクあり)。	冷却剤等に使用。吸入により皮膚、眼粘膜、気道等を腐食。少量の液体の経口摂取あるいは経皮吸収で低カルシウム血症等の全身症状を引き起こす(死亡のリスクあり)。	グルコン酸カルシウムゲル	医薬(承認)より院内調製		
	アルシン(ヒ化水素)	DDC	なし	セミコンダクター等工業用に利用されている。第二次大戦中に化学兵器(ガス)として開発されたが実際の使用例はない。吸入により赤血球破壊、高濃度で致死性。	セミコンダクター等工業用に利用されている。第二次大戦中に化学兵器(ガス)として開発されたが実際の使用例はない。吸入により赤血球破壊、高濃度で致死性。	dimecaprol(BAL)(承認)	承認		
	一酸化炭素	DDC	なし	有機物の不完全燃焼により発生。事故による死亡多数。	有機物の不完全燃焼により発生。事故による死亡多数。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-		
	シアン化合物 (塩化シアニド、シアン化水素、シアニドカリウム、シアニドナトリウム)	DDC IPCS	あり	大気、食物等環境中に存在。第二次大戦ではHNガスが化学兵器として用いられた。閉鎖空間でのガス使用は致死性的。	大気、食物等環境中に存在。第二次大戦ではHNガスが化学兵器として用いられた。閉鎖空間でのガス使用は致死性的。	亜硝酸ナトリウム(承認) 承認 チオ硫酸ナトリウム(承認) 承認 亜硝酸アミド(承認) ●以上3剤のキットあり hydrocobalamin(承認)	承認(未開発、試薬から院内調製) 承認 承認(告知申請) 承認(告知申請)		
モノフルオロ酢酸ナトリウム	DDC	なし	殺菌剤として用いられる。代謝性アンダーシス、呼吸抑制、昏睡等を来す。	殺菌剤として用いられる。代謝性アンダーシス、呼吸抑制、昏睡等を来す。	(特異的解毒剤なし、対症療法)	-			

健康危機想定シナリオおよびハザード		過去の 人為 使用	リスク概要	海外(米国)の代表的対症薬品	左記医薬品の日本での状況
健康危機想定シナリオおよびハザード	肺病(窒息剤)	データ ソース	気体の吸入により眼粘膜、気道粘膜傷害により呼吸障害を引き起こす。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	C. 化学物質・化学剤の吸入、 散布等による中毒	ODC	気体の吸入により皮膚・粘膜傷害。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
2ページ目	アンモニア	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取の可能性あり。気道、肺 傷害により呼吸障害を引き起こし致死。第一次大戦では化学兵器として用いられ た。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	臭素	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	塩素	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	臭化メチル	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	イソシアン酸メチル	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	四酸化オスmium	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	ホスゲン、ジホスゲン	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	ホスフィン(リン化水素)	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	フッ化スルフル	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認
	クロロピクリン	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	ベンジル酸 3-キヌクリジニル	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認(未開発。試験から院内調製)
	フェンタニル、その他のオピオイド	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	ヒ素	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認 承認(未開発)
	バリウム	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	水銀	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認 承認(未開発)
	タリウム	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認 承認(未開発)
	鉛	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認 承認(未開発)
その他	出血剤(スーパーフルアリリン)	ODC	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	有機溶媒(ベンゼン)	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	催涙剤(クロロアセトフェノン、他)	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	催吐剤(アダムサイト)	あり	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	-
	有毒アルコール (エチレングリコール、メタノール)	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認(未開発) (サニット時に個人輸入)
	メトヘモグロビン血症誘発薬 (アニリン化合物等)	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認(未開発。試験から院内調製) (サニット時に個人輸入)
	アセトアミノフェン	なし	工業用に多用される。気体の吸入、液体の皮膚接触、経口摂取により呼吸障害を引き起こ す。重症例では痙攣、昏睡、死亡のリスクあり。	(特異的解毒剤なし。対症療法)	承認(告知申請)

健康危機型定シナリオおよびバイガード	データソース	過去の人為使用	リスク概要	海外(米国)の代表的対抗医薬品	左記医薬品の日本での状況
B: 病原体・毒素の混入、散布等による感染症 炭疽	CDC	あり	炭疽はヒトに感染する最も危険な生物兵器として、最も強力な毒素が強く、高致死率。実際に開発された。旧ソ連で漏出事故による死亡1,000例。国内でテロ未遂(1993年)、米国でテロによる死亡(2001年)。	ワクチンAVA (承認/SNS) ciprofloxacin等の抗生物質 (承認/SNS) 抗毒素antitoxin (申請中/SNS) 抗毒素AIG (臨床試験中/SNS)	未承認(未開発) 承認(国家備蓄あり) 未承認(未開発) 未承認(未開発)
	CDC	なし?	1977年に検出されたが、ウイルスの非公式な存在が指摘されており、致死率は高くないが高伝染性のため生物兵器として懸念。	ワクチン: Dvax (承認/SNS) ワクチン: MYA (臨床試験中/SNS) 医薬品: cidofovir	ワクチン: LG16m8 (承認、国家備蓄) 承認(適応外)
ウイルス性出血熱	CDC	なし?	1960年代以降、フィロウィルスによるエボラ出血熱、マールブルグ病が主にアフリカで流行。有力な生物兵器候補(高伝染性、高致死率)であるが、大量培養が困難等の理由から国家によるテロ以外の可能性は高くないとみられる。	対症療法	-
ボツリヌス毒素	CDC	あり	自然発生は細菌が分泌する毒素による食中毒(国内発生は稀)。生物兵器として最有力であり(毒性が強く、エアロゾル化が容易、大量培養が容易等)実際に開発されていた。国内でテロ未遂事例あり。	5価(ABCDE)トキソイド(未承認/SNS) 乳児用抗A,B毒素(承認) 抗ABGDEF毒素(未承認/SNS)	*4価(ABEF)トキソイドあり。未承認だが研究機関等で少数備蓄 *抗ABEF毒素が承認、国家備蓄
ヘスト	CDC	あり	/sの媒介による自然発生では過去の数回の大流行あり。自然発生では肺ペストは少ないが、生物兵器は肺吸入を自的に開発されており有力候補(高伝染性、高致死率、大量培養が容易、ワクチン無効)	streptomycin (承認/SNS) chloramphenicol (承認/SNS)	承認(公知申請) 承認
野兔病	CDC	なし	野兔病の動物からヒトに容易に感染、生物兵器として有力であり(大量培養、エアロゾル化が容易)実際に開発されていた。野兔病と判明すれば防衛、治療は比較的容易。	streptomycin (承認/SNS)	承認

健康危機想定シナリオおよびハザード		データソース	過去の人為使用	リスク概要	海外(米国)の代表的対抗医薬品	左記医薬品の日本での状況
RN: 放射性物質の漏出・散布等による汚染	プルトニウム(Pu) [α] アメリシウム(Am) [α, γ] セリウム(Ce) [β]	放医研 ODC	あり	核関連施設、研究施設等での吸入、外傷部汚染。国内の事故による体内汚染事例は44年間に約20件。プルトニウムは長半減期の原料。	Ca-DTPA / Zn-DTPA (承認/SNS)	未承認(プルトニウム等の超ウラン元素による体内汚染除去剤と承認申請準備中) (放医研で個人輸入して備蓄)
	カリフォルニウム(Cf) [α] トリウム(Th) [α]	放医研	なし	核関連施設、研究施設等での吸入、外傷部汚染。	Ca-DTPA / Zn-DTPA (適応外/SNS)	未承認(プルトニウム等の超ウラン元素による体内汚染除去剤と承認申請準備中) (放医研で個人輸入して備蓄)
	ベリリウム(Be) [β]	放医研	なし	核関連施設、合金工場の作業空間での蒸気による皮膚(接触性皮膚炎等)、肺(急性炎症性肺炎等)への影響。	DMSA (適応外)	未承認(未開発)
	セシウム(Cs) [β, γ]	放医研 ODC	なし	核関連施設、研究施設等での吸入摂取、液体廃棄物による周辺環境の汚染(100%消化管吸収されるため経口摂取のリスクもあり)。	Pusian blue (承認/SNS)	(承認申請中、平成21年12月25日) (放医研で個人輸入して備蓄)
	コバルト(Co) [β, γ]	放医研 ODC	なし	工業用、医療用に利用されている。吸入、経口摂取による内部臓器で急性毒性(肺、心、甲状腺障害)、死亡例あり(海外)。違法取引の捕獲等から予口使用の可能性が指摘されている。	Ca-DTPA / Zn-DTPA (適応外)	未承認(プルトニウム等の超ウラン元素による体内汚染除去剤と承認申請準備中) (放医研で個人輸入して備蓄)
	ガリウム(Ga) [β]	放医研	なし	工業用、医療用に利用されている。合金工場等による摂取の可能性あり。腎毒性、貧血、神経、肺、皮膚への影響。	D-penicillamine (米/適応外)	適応外
	ヨウ素(I) [β, γ]	放医研 ODC	なし	核関連施設、研究施設等での吸入摂取、周辺環境の汚染(100%消化管吸収されるため経口摂取のリスクもあり)。体内移行後甲状腺に取り込まれ、甲状腺腫、甲状腺機能亢進あるいは低下症を引き起こす。	KI(一般薬/SNS) KI03, Cs(03)2(一般薬)	適応外 未承認(未開発)
	トリチウム(H) [β]	放医研	なし	原子炉運転時に生成し、液体、気体廃棄物中に存在するが比較的风险は低い。夜光塗料原料であり工場での誤採取あり。	furosemide (米/適応外)	適応外
	ウラン(U) [α]	放医研 ODC	あり	天然に存在し、原子力発電の燃料となる。核関連施設での摂取の可能性あり。金属毒性としての腎臓害などがあり化学形態により生体影響の程度は異なる。広島原爆の原料。	重炭酸ナトリウム(適応外) Ca-DTPA / Zn-DTPA (適応外)	適応外 未承認(プルトニウム等の超ウラン元素による体内汚染除去剤と承認申請準備中)
	イリジウム(Ir) [β, γ]	放医研 ODC	なし	工業用、医療用に用いられる。体内に取り込まれると循環器系を經由せず消化管を通じて排泄される。採取可能性は低いと考えられ、ヒトでの毒性は報告されていない。	EDTA (適応外)	適応外
	ポロニウム(Po) [α]	ODC	あり	天然には微量に存在し、主に人工、体内被曝のみ問題となる。イギリスで人為使用と懸われる死亡事例あり(2006年)。	(洗浄等対症療法)	-
	ストロンチウム(Sr) [β]	放医研 ODC	なし	ウランの核分裂反応、再処理過程で生じる。工業用、医療用としても用いられる。吸入、経口摂取による内部被曝での骨への蓄積、熱傷等の外部被曝が問題となる。	DTPA (適応外)	未承認(超ウラン元素で申請準備中)
	マンガン(Mn) [β]	放医研	なし	核関連施設からの液体廃棄物に含まれるため、周辺環境の被曝経路対象として重要。経口摂取により主として中枢神経系に蓄積し、パーキンソン病症状を引き起こす。	Ca-DTPA (適応外) Ca-EDTA (適応外)	未承認(超ウラン元素で申請準備中) 適応外
	リン(P) [β]	放医研	なし	医療用に用いられ、膵投与等による被曝の可能性あり。皮膚、気道、消化器から吸収される。経口摂取により急性消化器症状、肝、腎への蓄積。	(洗浄等対症療法)	-
	ラジウム(Ra) [α]	放医研	なし	天然に存在。経口摂取後、主に骨に蓄積。	(洗浄等対症療法)	-
	ルネチウム(Rn) [β, γ]	放医研	なし	天然に存在。経口摂取後、主に骨に蓄積。	(洗浄等対症療法)	-

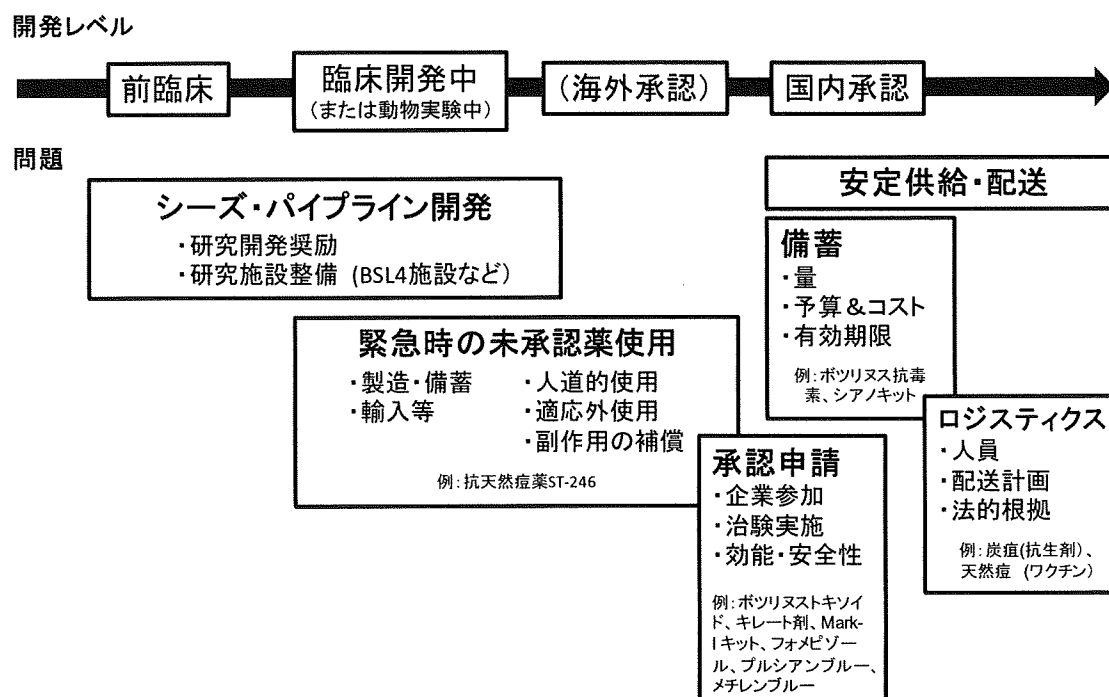
EDTA: ethylenediamine tetraacetic acid
DTPA: diethylenetriamine pentaacetic acid
DMSA: dimercaptosuccinic acid

表4 CBRN テロ対抗医薬品の日米ギャップ分析

ハザード	ハザード数	対抗医薬品			
		海外(米国)の状況	日本の状況		
			状況	数	内訳
C 化学	45	20	承認	11	
			原薬・試薬から院内調製	4	グルコン酸カルシウムゲル、亜硝酸ナトリウム、フィズチグミン、メチレンブルー
			未開発	5	抗ジキタリス抗体、Mark I、DMSA、フォメピラゾール、プルシアンブルー
B 生物	6	13	承認	5	適応外1を含む
			未開発	8	炭疽ワクチン 炭疽菌抗毒素(2種類) 天然痘ワクチン(2種類)*1 ボツリヌストキソイド*2 ボツリヌス抗毒素(2種類)*1
RN 核放射線	19	12	承認	6	すべて適応外
			未開発	6	プルシアンブルー*3 Ca-DTPA,*4 Zn-DTPA*4 DMSA、KIO ₃ 、Ca(IO ₃) ₂

*1 相当品が国内承認 *2 相当品が国内にあるが未承認で備蓄。*3 承認申請中 *4 承認申請準備中

図1 医薬品の開発レベルと解決すべき課題



米国においては、対抗医薬品として DTPA, DMSA, EDTA, プルシアンブルー等のキレート剤が承認されており、国家備蓄も行われていた。一方、日本においては、放射性金属化合物除去を適応とするキレート剤は承認されていなかった。特に治療上有用と考えられる超ウラン元素に対する

Ca-DTPA, Zn-DTPA, セシウムに対するプルシアンブルーについては、(独)放射線医学総合研究所が個人輸入により入手し、備蓄が行われていた。これら3剤については、海外の製造業者からライセンスを取得した国内企業（海外企業の日本法人）が、日本での承認申請に向けて準備中である。また、ヨウ素剤について詳細な検討を明石研究分担者が分担研究報告書で報告している。

2. 主なハザードに対する個別の問題抽出と優先課題の整理（詳細は分担報告を参照）

(1) 化学剤対抗医薬品について

（黒木・近藤）

化学剤対抗医薬品については、日本においても必須と考えられる重要な対抗医薬品のうち未承認のものとして、アトロピンとプラリドキシムの自動注射器のキット Mark I (適応:有機リン酸系化合物中毒)、プルシアンブルー（タリウム）、フォメピゾール（有毒アルコール）、メチレンブルー（メトヘモグロビン血症誘発薬物）を挙げた。これらについては、平成21年8月、厚生労働省による「医療上の必要性が高い未承認薬に関するパブリックコメント」募集に対し、日本中毒学会、(財)日本中毒情報センターを通じ開発要望を提出した。国内未承認

の解毒剤・拮抗剤の承認が進まない理由として、承認審査費用が高額、需要が少なく、また承認申請に時間がかかるため製造販売企業が見つからない点、患者が発生しないため治験が実施できないのでオーファンドラッグ指定が受けられない点などが挙げられた(黒木)。

神経剤に対する解毒剤については、国民保護実動訓練において自動注射器のトレーナーキットを用いた検証を実施し、自動注射器、特にアトロピンと PAM の二剤が一本化した自動注射器の有用性が確認されたと共にキットの形状に関するコメントが得られた。シアンに対する解毒剤については、安全なキット製剤が承認されているものの、高価であり救急の現場への配備が進んでいない状況が明らかになった。また、これは静脈投与製剤であり、静脈路の確保資材と併せて導入を検討すべきと指摘された(近藤)。

(2) 核・放射線対抗医薬品について

（明石）

放射性核種による体内汚染治療薬の中で、ヨウ素剤について詳細に検討を行った。ヨウ素剤は放射線事故後に速やかな投与が必要とされる薬剤であり、海外では被ばく医療用として承認されており剤型も工夫されている。しかし、日本では効能外である。一方で、原子力施設が立地する地方自治体においては備蓄されており、原子力安全委員会による文書において使用方法が記載されていることが報告された。

(3) 生物剤対抗医薬品について

(見理・諸熊・西條)

ボツリヌストキソイドは国内では厚生労働科学研究の活動として化血研で製造されたものが利用され、備蓄がされているが医薬品としての承認は受けておらず、自己責任での接種が行われていること、次の供給計画が現在の所考えられていないことが明らかになった。米国においてもトキソイドは未承認だったが、米国では遺伝子組み換え型の新規ボツリヌストキソイドの開発や毒素阻害剤の研究、ヒト型の抗ボツリヌス毒素抗体の研究が進められている一方、国内ではこの分野の基礎研究が進んでいないことを指摘した(見理)。

抗ボツリヌス毒素抗体は、国内では唯一化血研が、国家備蓄品として計画的生産を行っており、また緊急時の供給体制も整っている状況が報告された。しかし、製造には1~2年かかり、テロ等による大規模被害に対応する備蓄量では無いことを指摘し、生産数量の増加や期限切品の特別な備蓄管理の構築等の方策を提案すると共に、ウマ製剤からヒト型抗体への転換の必要性を指摘した(諸熊)。

天然痘に対する医薬品については、抗ウイルス剤 ST-246 が、動物実験に成功している事例があるほか、ワクチニアワクチンの重篤な副作用に対して超法規的に使用されたが、効果は判定できなかった事例があることが明らかになった(西條)。

3. 諸外国の体制整備状況の調査

(1) 米国緊急時使用許可(EUA)制度に基づく事例と日本における特例承認(川上)

2009年に発生した2009H1N1インフル

エンザに対しては、米国ではインフルエンザ薬及び診断検査の緊急時使用許可(EUA)が実施された。一方、日本では新型インフルエンザワクチンの特例承認を行った。これらの経緯と背景を整理した。両者の制度としての経緯は異なっており、米国のEUAは主に承認品の適応拡大措置として、抗ウイルス薬のみならず、診断薬でも事例があった。日本の特例承認は、日本で承認されていない新規ワクチンを国内で使用するための措置であるという違いがあった。また、安全性監視について日米に相違があることが指摘された。

(2) 諸外国の体制整備状況の調査(齋藤)

GHSI ワークショップでは生物学的脅威分科会において「天然痘ワクチン LC16m8の研究開発(Research and Developments in Smallpox Vaccine LC16m8)」と題して発表を行った。研究開発による新規医薬品の創出に向けたシステムの形成、医薬品承認に向けた動物データの利用等に関するルールの形成、多国間の共同備蓄システムとその配布に関わる公平性や法的責任や認可に関する問題、備蓄と配布の効率的な管理システムの形成、緊急時の使用に関わる法的問題といった各国共通の論点と様々なアプローチが明らかになった。米国保健福祉省公衆衛生危機対抗医薬品事業ステークホルダーワークショップ&生物医学先進研究開発局企業発表会においては、米国における対テロ対抗医薬品に対して、研究開発のステージから配送、使用の段階に至る総合的な取組が明らかになったほか、エンドユーザーへの迅速な配布に向けた取組に力点が置かれ、炭疽菌テロの演習事例による優れ

た政策コミュニケーションによる施策の展開が行われつつあることが明らかになった。

D. 考察

CBRN テロリズムに対する被害軽減において、対抗医薬品の準備は極めて重要な課題である。今回 CBRN テロという軸で総括的に医薬品の準備態勢を調査し、米国との比較によるギャップ分析を行う事により、国内の医薬品準備状況が詳細に明らかになった。

化学(C)および核/放射線(B)テロに対抗する医薬品として代表的なものは、放射性同位体を含む金属中毒に対するキレート剤である。日本では、D-penicillamine, EDTA, dimercaprol(BAL)などのキレート剤が承認されているが、超ウラン元素に対してより有用性の高い DTPA や、タリウム、セシウム中毒に有効なプルシアンブルーは未承認である。また、神経剤に対する atropine, pralidoxime などの拮抗剤は日本においても承認されているが、Mark I のように緊急時の利便性を目的としたキット化は行われていない。さらに、日本独自の対抗医薬品の開発は行われていない状況であった。

生物(B)テロ対抗医薬品についても、海外で開発・承認されたワクチン・抗毒素等は日本では開発されていない。特に、実際にテロ事例が発生し、米国において最も優先順位が高いと認識される炭疽については、米国での積極的な対応（研究開発・承認・備蓄）に比較すると、日本ではほとんど対策が採られていないといえる。ただし、天然痘やボツリヌス毒素については日本においても独自の研究開発が行われ、承認・備蓄に至っていた。

開発段階と解決すべき課題

いくつかの個別ハザードに対する医薬品について詳細に検討する過程で、各医薬品の準備状況は一様ではなく、開発段階別に様々な問題点を抱えていることが明らかになった。図 1 に医薬品の開発レベルと解決すべき課題を整理し、事例を付記した。

前臨床から臨床開発中のものは、シーズ・パイプラインの開発が必要であり、例としては研究開発奨励や研究施設整備が必要である。先述のように、日本はこの段階において独自に開発や投資が進められている事例はなかった。臨床開発の段階、あるいは海外承認（だが国内未承認）のものについては、まず入手方法として、国内未承認のプロダクトをいかに製造、備蓄あるいは輸入を行うかが問題となる。また、使用に際しては緊急時の未承認薬使用に関する検討が必要である。これには人道的使用、適応外使用のルールとの制定と共に、副作用の補償を検討する必要がある。国内における適応外、未承認の場合の問題点を表 5 に示した。

表 5 日本において適応外・未承認場合の問題点

承認されているが適応外使用	<ul style="list-style-type: none"> ・ 保険償還が行われない可能性 ・ 副作用等健康被害時の補償がない
原薬・試薬から院内調製	<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質の安定的確保の保証がない ・ 保険償還、補償の問題が生じる可能性
開発が行われておらず、個人輸入での対応に限定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 保険償還なし、副作用等健康被害時の補償がない(輸入者の責任) ・ 本来、特定された患者の治療を目的とした制度であるため、法的問題が発生する可能性あり
海外(米国)でも未承認のまま国家備蓄	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対応不可(個人輸入も不可)

承認申請を行うにあたっては、企業の参加を求め、治験を実施し、効能と安全性を検討しなければならない。しかし、これら

テロ対抗医薬品は、平時には需要が低いことから、日本において承認申請を目的とした開発（治験）が積極的に行われることは期待しにくい。しかも、これらの対抗医薬品のライセンスホルダーの大半は特定の領域に特化した海外のスペシャリティファーマであり、日本法人を持たないことから、何らかのインセンティブが働かない限り積極的なライセンスが行われるとは考えにくい。テロ対抗医薬品の開発は、一般医薬品の開発促進策として考える治験促進やオーファンドラッグ支援などが奏功しないことは明らかである。

以上の事から、承認申請の推進方策を今後検討すべきではあるが、現状では急速な展開は望めない。よって、同時並行で、未承認薬の妥当な使用方策を検討する必要がある。

国内承認薬であっても、事態発生時の安定供給の確保、および手遅れにならないための迅速な配布が出来なければ被害軽減に資するものにはならない。このためには、備蓄やロジスティクスを十分に検討しなければならないが、備蓄にあたっては量、予算やコストを考えなければならないし、これに深く関わる問題が有効期限の設定である。ロジスティクスにおいては、人員及び配送計画と共に、医療関連法との整合性も考慮しなければならないだろう。

米国では、2004年のProject Bioshield Act, 2006年のPandemic and All-Hazards Preparedness Act(PAHPA)により、テロ等の緊急事態における医学的対処法の研究開発の促進および供給確保のための法整備がなされた。PAHPAに基づき設立された Biomedical Advanced

Research and Development

Authority(BARDA)は、National Institute of Health(NIH)による基礎研究を引き継ぎ、対抗医薬品候補化合物の臨床開発促進を行う。また、有用と考えられる医薬品は、承認の有無にかかわらず取得（買い取り）および国家備蓄を行う。BARDAにより取得された医薬品は緊急時に速やかに供給されるよう CDC によって管理されている。さらに、対抗医薬品の特殊性に鑑み、“Animal Rule”によって一般医薬品とは異なる規制要件が示されており、未承認薬の緊急の使用の諸条件を規定する“Emergency Use Authorization (EUA)”が定められている^{8),9)}。このほかにも種々のガイダンスが発出され、関連する組織間のネットワーク整備が進められている。このように、米国においては、テロ対抗医薬品の研究・開発・生産・供給・使用の一連の流れが、明確な法整備と組織体制整備、多額の投資によって促進されている。

一方、日本におけるテロ対抗医薬品の研究開発活動は、海外オリジン、日本オリジンにかかわらず、きわめて限定的であることが明らかになった。その大きな理由として、法整備による方向性の規定や研究開発支援による企業へのインセンティブ付与の不在が考えられる。米国と同様な資金規模は困難であると考えられることから、適切な開発ニーズの把握と評価、パイプラインの評価を行い優先性を十分に検討し、段階に応じた適切な政策を、図1に示した開発から供給に至る総合的なプロセスを見渡した上で、総合的に検討していく必要がある。医薬品の開発状況のみならず、脅威と考えるべきハザードも常に変動する。本研究班

で作成したハザードリストは今後適宜見直しとアップデートを行い、準備や開発を検討すべき医薬品を来年度以降も継続して検討する予定である。

備蓄システムに対するニーズ

今年度の班会議で各分野から上がってきた要望の一つが、備蓄であった。緊急時の急増需要へ対処するため、治療期間内に投与するためには備蓄は不可欠のシステムである。これまでいくつも研究班レベルで購入備蓄したり、個人輸入を行ってきた事例があるが、継続性が無く、研究班の終了あるいは有効期限切れと共に備蓄が終わりになるという事例が多かった。

まずは、継続的な備蓄システムが必要である。国家備蓄は企業にとっては承認申請のモチベーションにもなる、という意見もあった。今後の備蓄方策を考えるうえで、既存のフレームワークとして、日本中毒情報センターの活用や抗毒素国家備蓄システムの活用などが提案されているが、これは来年度以降の検討課題である。検討にあたっては、抗毒素について指摘されたように、国家備蓄システムが形成されているものの現在の制度では一律に有効期限切れ薬剤は廃棄を求められ、長期保存の安定性、安全性を調査することができない、という問題にも注意を払う必要がある。また、備蓄はあるものの、使用に関して制度的に整っていないという事例（ヨウ素剤）も指摘されている。実施主体、コスト負担、継続的購入とメンテナンスの仕組み、配布機能、そして、運用面も併せて検討が求められており、来年度の主要な検討課題である。各国の備蓄システム等を参考にしつつ検討を行

う予定である。

E. 結論

CBRN テロに使われるおそれのあるハザードを計 70 種類抽出し、これらに対する医薬品の準備状況の日米のギャップ分析を行い、開発段階別に問題点を整理した。米国で使用されている対抗医薬品の半数は国内未承認であり、その承認申請の推進方策を検討すると同時に、未承認薬の使用に関する法的整備を進める必要性が明らかになった。また、開発段階に応じた問題に対処しつつ、開発から供給まで一体化した施策の検討が必要であると考えられた。テロ対抗医薬品に関しては、特に国家備蓄のシステム形成への要望が強く、次年度の主要な検討課題として位置づけられた。

【引用文献】

- 1) Chemical Emergencies, Emergency Preparedness and Response, CDC. Available from URL: <http://www.bt.cdc.gov/chemical/> [accessed Dec. 25, 2009]
- 2) deGarbino JP. Evaluation of antidotes: Activities of the International programme on chemical safety. *Clinical Toxicology* 1997; 35(4): 333-343
- 3) Bioterrorism, Emergency Preparedness and Response, CDC. Available from URL: <http://www.bt.cdc.gov/bioterrorism/> [Accessed Dec.25, 2009]
- 4) Radiation Emergencies, Emergency Preparedness and Response, CDC. Available from URL:

- <http://www.bt.cdc.gov/radiation/>
[Accessed Dec. 25, 2009]
- 5) 独立行政法人放射線医学総合研究所. 体内汚染事故時の治療及び緊急被ばく医療体制の向上に関する調査 (平成 18 年度内閣府科学技術基礎調査等委託) 報告書. 2007.
 - 6) Drugs@FDA. FDA. Available from URL:
<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/> [Accessed Dec. 25, 2009]
 - 7) 医療用医薬品の添付文書情報. 医薬品医療機器総合機構. [Accessed Dec. 25, 2009]
 - 8) FDA. New Drug and Biological Drug Products: Evidence needed to demonstrate effectiveness of new drugs when human efficacy studies are not ethical or feasible. 2002 Federal Register; 67(105): 37988-37998
 - 9) FDA. Guidance: Emergency use authorization of medicinal products. 2007. Available from URL:
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125127.htm>
[Accessed Dec.28, 2009]
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Iizuka, I., Saijo, M., Shiota, T., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Hasegawa, H., Sakai, K., Fukushi, S., Mizutani, T., Ogawa, M., Nakauchi, M., Kurane, I., Mizuguchi, M., Morikawa, S.:
Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. *Journal of Medical Virology* 80:1102-1108, 2009
 - 2) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.:
Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009
 - 3) Nakauchi, M., Fukushi, S., Saijo, M., Mizutani, T., Ure, A.E., Romonowski, V., Kurane, I., Morikawa S.:
Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. *Clinical and Vaccine Immunology* 16:1132-1138, 2009
 - 4) Saijo, M.: Emerging and re-emerging infection threats to society. *Journal of Disaster Research* 4:291-297, 2009
 - 5) Saijo, M., Morikawa, S., Kurane, I. :Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious