

図5 ドイツのヨウ素剤
外国の製品を使用している

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

D. 考察

我が国では、効能外使用や指定医薬品であるなど、一般配布や備蓄等にはまだ問題が多い。原子力施設を持っている地方自治体のみが備蓄する点もそうである。各戸配布なども、法律、品質管理、使用方法の徹底、投与後の有害事象対応などの問題がある。さらに、本来医療機関でしか使用できない点や、危機管理対応のための備蓄問題を考えると、解決するべき点は多い。

E. 結論

我が国では、放射性物質による体内汚染の治療として効能が認められた医薬品はない。承認薬剤であっても、効能外使用である。さらに外国では承認されているが、我が国では未承認薬もある。来年度以降もさらに調査が必要である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 明石真言: 除去剤を取り巻く現状—海外及び国内の状況—、日本保健物理学臨時委員会「会放射性物質による体内汚染の除去剤の早期承認に関する検討委員会」、千葉市、2010.01

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

分担研究報告

「ボツリヌストキソイドの供給体制について」

研究分担者 見理 剛 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者 高橋元秀 国立感染症研究所 細菌第二部

要旨： 現在の国内と海外のボツリヌストキソイドの保有状況について調査を行った。日本国内には ABEF 4 価型トキソイドがあり、ボツリヌス菌・毒素を扱う研究者などのために約 750 本備蓄されている。海外では米国に ABCDE 5 価型のトキソイドがある。日本のトキソイドは、備蓄分が消費されてしまった場合、追加供給の手段は現時点で検討されていない。今後のボツリヌストキソイドの動向としては、米国では遺伝子組み換え型トキソイドの開発が進められている。

A. 研究の目的

ボツリヌス毒素 (BoNT : *Clostridium botulinum* neurotoxin) は強力な致死性の高い神経毒素であり、量産も比較的容易にできることから、バイオテロリズムに使用されうる物質として常に警戒されている。ボツリヌス毒素の中毒者が多数発生するような事態を想定するならば、取りうる対策は、1) 抗ボツリヌス抗毒素の備蓄と 2) 人工呼吸器などの救命機器の整備である。ま

た、3) テロなどによってボツリヌス毒素に曝露される危険性の高い立場にある者には、あらかじめボツリヌストキソイドを接種し、毒素に対する免疫をもたせておく戦略も考えられる。

ボツリヌス毒素は A から G 型まで 7 つの血清型が存在する。このうち、ヒトの病気として報告されるボツリヌス症のほとんど全例は A、B、E、F 型によるものである。このため日本ではこの 4 型に対するウマ抗毒素製剤が製

造されており、国有品として備蓄されている（抗 ABEF の 4 価型と抗 E の単価型製剤）。一方、C と D 型は家畜や動物のボツリヌス症にみられる型で、G 型の発生はきわめてまれである。しかし、C、D、G 型もヒトに対する毒素としての危険性は、A、B、E、F 型と同じであり、バイオテロリズムを想定する場合は、これらの毒素型にも注意を払う必要がある。

ボツリヌス毒素がバイオテロに使用されることの脅威に対して、どの対策が効果的で最善かは議論の余地がある。抗毒素や人工呼吸器が発症後の救命・治療策であるのに対し、トキソイドは発症そのものを防ぐ対策である。ただ、トキソイドは少なくとも数週間前に接種されていなければ効果を発揮しない。

ボツリヌストキソイドは、精製したボツリヌス毒素をホルマリンで不活化して作られる。現在、日本国内で、ヒトに接種できる状態のもとでは、A、B、E、F 型の毒素から作った 4 価型トキソイドがある（厚生労働科研究費研究班の活動として 2008 年に化血研で製造されたもので、国立感染症研究所などに約 750 本程度備蓄されている）。これは、ボツリヌス関連の研究者や毒素を取り扱う者向けに作られたもので、医薬品としての承認は受けておらず、接種は自己責任で行うことになっている。十分な抗体価を得るためには 2 回のトキソイド接種が必要なため、750 本の備蓄で約 375 人分となる。

一方、米国には以前から ABCDE 5 価

型のボツリヌストキソイドが存在することが知られているが、それ以外の海外状況については詳細がわかっていなかった。今回、海外のボツリヌストキソイドの状況を把握するとともに、トキソイドや抗毒素の今後の動向、新技術などについて情報収集を行なった。

B. 研究方法

欧米を中心に各国の保健衛生機関や、ボツリヌス研究機関の Web サイトを検索、閲覧し、トキソイド関連の入手可能な情報を収集した。また IBRCC (The Interagency Botulism Research Coordinating Committee) 会議（ワシントン DC、2009 年 10 月 18-23 日）に参加し、各国の政府機関、軍、大学などのボツリヌス関係者から、トキソイドの状況について情報を収集した。

C. 研究結果

各国のボツリヌストキソイドの保有状況について調査をおこなったところ、日本の ABEF 型トキソイド以外で、ヒトに接種できる状態にあるものは、米国の ABCDE 型の 5 価トキソイドのみだった。このトキソイドは 1957 年頃に米軍の需要から作られたものである。その後数度のロット更新や管理の変更が行われ、現在は CDC が管理している。ボツリヌス毒素を取り扱う研究者などから希望があれば、交付されることになっている。

(<http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html>)

このトキソイドは日本と同様、医薬品としての承認は受けておらず、自己責任での接種となる。1970年以降、米軍の兵士などを中心に16,000人以上に接種されており、接種者の約4.5%に発赤などの軽度の副作用が見られるが、特に重篤な副作用は報告されていない。日本のトキソイドは接種人数が少ないため、どの程度副作用が発生するかは不明だが、おそらく米国のトキソイドの同程度以下であろうと思われる。米国のトキソイドは日本のトキソイドよりも製造時期が古く、いくつかの問題点も指摘されている。1) 毒素の精製純度がやや低い、2) ホルマリンの濃度がやや高い(0.02-0.04%含有、日本製は0.0006%)。3) チメロサルが含まれている(1/10,000濃度含有、日本のものも同濃度含まれている)。4) 抗体価を保つために複数回の接種が必要、などである。接種回数については、過去に数度の実験と評価が行われており、処方若干変更されてきた。現在は、初回、2週間後、3ヶ月後の3回接種に加えて、年次または、抗体価低下時にブースター接種が行われる処方になっている。米国と日本のトキソイドのどちらが中和抗体誘導能などで優れているのかは、関心はもたれることだが、直接的な比較実験が行われていないので優劣は不明である。

ABCDE型のトキソイドを保有する一方で、米国では既存のトキソイドの問題点を改良するために、新たな技術によって有用なボツリヌスワクチンを開発しようという試みが行われてい

る。現在の米国は、テロリズムの脅威に対して意識が高いこともあり、ボツリヌス関連の研究には高額な研究費が投じられているという背景もある。実際に研究開発が進んできているのが、遺伝子組換え型のボツリヌストキソイドである。ボツリヌス菌によって毒素は約150kDaのタンパク質として生産されるが、この毒素タンパク質は、前半約1/3の部位でL鎖とH鎖に切断され、活性を持つ成熟毒素となる(図1)。N末端側のL鎖(軽鎖)には毒素の本体であるプロテアーゼ活性があり、C末側のH鎖(重鎖)は神経細胞への進入に働いている。それぞれの鎖は単独では毒素として働かず、両鎖がS-S結合で連結した状態が必要である。この毒素タンパク質の一部分、または全体を遺伝子組換えによって生産し、トキソイドワクチンとして利用する試みが進められている。一番開発が進んでいるのは、H鎖のC末端側を発現させたHc断片で、毒素中和抗体誘導能も良好だと報告されている。Hc断片はフェイズIIの試験が進められており、FDAの承認を目指している。一方、L鎖側を発現させたLC断片は、Hc断片に比べて中和抗体誘導能がやや劣るとの報告がある。しかし、L鎖部分に加えてH鎖のN末部分を発現させたLC-Hn断片では、中和抗体誘導能が少し改善されている。また最近、L鎖側の毒素の活性中心のアミノ酸を置換して、全長を発現させたciHPタンパク質も作製されており、良好な中和抗体誘導能をもつと報告されている。現

在のところ、これら組換えタンパク質はA型とB型の毒素タンパク質について作製されており、今後は他の毒素型の組換えタンパク質も検討されなくてはならない。ただ、毒素タンパク質は型が異なっても全体的な構造は似ているので、他の型の毒素の組換えタンパク質も、同様な手法で比較的容易に生産できると思われる。組換え型のボツリヌストキソイドであれば、ボツリヌス菌を扱う危険性もなく大量生産が可能になるので、その点の有用性は大きい。一番研究が進んでいる Hc 断片は酵母の一種 *P. pastoris* を使用して生産されている。

一方、組換えタンパク質によるトキソイドとは別に、DNA ワクチンの手法による中和抗体の誘導も検討されている。まだ基礎的な研究段階だが、もしこの手法で十分な中和抗体価が誘導できるのであれば、毒素タンパク質を調製する必要もなく、より安価で容易にワクチンを供給することができるようになる。しかし、他のDNA ワクチンと同様に、実際に実用化できるかはまだ研究が必要である。

新型のトキソイドの開発が積極的に試みられるのと同様に、米国では抗毒素についても新しい流れが見られる。現在、一般に使用されている抗毒素はウマを免疫して生産されるウマ抗毒素製剤である。ウマ抗毒素製剤は長く使われてきた治療薬だが、アナフィラキシーや複数回の投与ができないなど問題点も多い。理想的にはヒト型の抗体を利用した抗毒素製剤がで

きれば、より副作用の心配もなく使用することができる。この方向性を先導するものとして、乳児ボツリヌス症の治療のために開発された、ヒト型の抗ボツリヌス IgG 製剤 (BabyBIG) がある。(http://www.infantbotulism.org/general/babybig.php)

これは、トキソイドの接種をうけたボランティアの血液から精製された IgG 製剤で、FDA の承認を受けており、A と B 型毒素による乳児ボツリヌス症に適用される。患者に投与すれば快復までの時間が大幅に短縮すると報告されている。海外への供給も可能としているが、バイアル1本(患者1人分)あたり、40,000 US ドルと非常に高価な製剤になっている。関係者の話では、開発費と製造コストのために、高価格になっているとのことだった。さらに米国では、BabyBIG のような血液製剤ではなく、モノクローナル抗体技術による、ヒト型の抗ボツリヌス毒素抗体の研究も盛んに進められている。モノクローナル抗体は単独ではボツリヌス毒素の活性を完全には中和できないことが多いが、エピトープの異なる3、4種類の抗体を混合して使用すると完全中和が得られる。現在、反応性のよい抗体が得られてきており、将来的にはヒト型モノクローナル抗体からなる抗毒素製剤に応用していくのが可能となってきた。製造コストと安全性をクリアできれば、ウマ抗毒素製剤と置き換えられていくことも考えられる。

また、近年明らかにされてきたボツ

リヌス毒素タンパク質の立体構造のデータを活用して、毒素阻害剤の研究も米国では盛んに行われていた。今後、阻害剤として有用な化合物が得られてくれば、ボツリヌス症の治療薬に利用できる可能性もある。

D. 考察

現在、ヒトに投与できる状態のボツリヌストキソイドは日本の ABEF 4 価型と米国の ABCDE 5 価型のトキソイドである。現状で日本のトキソイドは、接種希望者があまり出ていないので、約 750 バイアル(約 375 人分)の備蓄数はあまり変化していない。しかし、今後状況が変化し、接種人数が増えるようなことが起これば、すぐに消費してしまう可能性が高い。日本のトキソイドが枯渇した場合、次の供給計画は現時点で考えられていない。バイオテロ対策の枠組みの中に、ボツリヌストキソイド使用の戦略を取り入れるのであれば、トキソイドの供給追加体制について手段や費用の検討しておく必要がある。一方、米国の状況をみると、現在の ABCDE 5 価型のトキソイドの次は、可能ならば、遺伝子組換え型などの新しいトキソイドに移行していかうとする姿勢が見られる。しかし、遺伝子組換え型トキソイドの開発は進んできているものの、実用化まではまだかなりの研究が必要であると思われる。近年、ボツリヌス菌の各毒素型には、それぞれ遺伝子が少し変化したサブタイプがあることがわかってきた(例えば A と B 型ではそれぞれ 5

種類のサブタイプが見つかった)。遺伝子組換えによって特定のサブタイプのトキソイドを作製した場合、他のサブタイプもカバーする中和抗体を誘導することができるのかなど、検討すべき点が出てきている。また、遺伝子組換えで作製したトキソイドをヒトに接種する際には、安全性の検討などが慎重に行われる必要がある。遺伝子組換えトキソイドが、今すぐ出現してきても、医薬品として認可を受けられるかはまだまだ不透明であると言ってよいと思われる。しかし、将来的には新技術で製造され、旧来の問題を改善したトキソイドワクチンが実用化されていくことは望ましいことであり、効率的な生産が可能であれば、バイオテロ対策などにも大いに有用性がある。日本では、こういった分野の基礎研究はあまり進められていないが、米国との間で大きな技術力の差が生じないように、最低限の基礎研究を行っておく必要があると考える。

E. 結論

現在、日本国内で備蓄されているボツリヌス抗毒素、トキソイドなどは病気としてのボツリヌス症の対策や、研究者向けに準備されているものであり、バイオテロリズムを想定したものではない。大規模なテロリズムなどによって非常事態が発生した場合には、量的に対応できなくなる可能性がある。バイオテロ対策の枠組みの中にボツリヌス対策を組み込むのならば、非常時に抗毒素、トキソイドの追加供給

体勢が築けるか検討しておく必要がある。米国では基礎研究を通して、新技術を利用した新しい抗毒素やトキシソイドの実用化の可能が模索されている。こういった動向には注意を払う必要があるし、日本でもこのような分野の基礎研究をできるだけ育成しておく必要があると考える。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

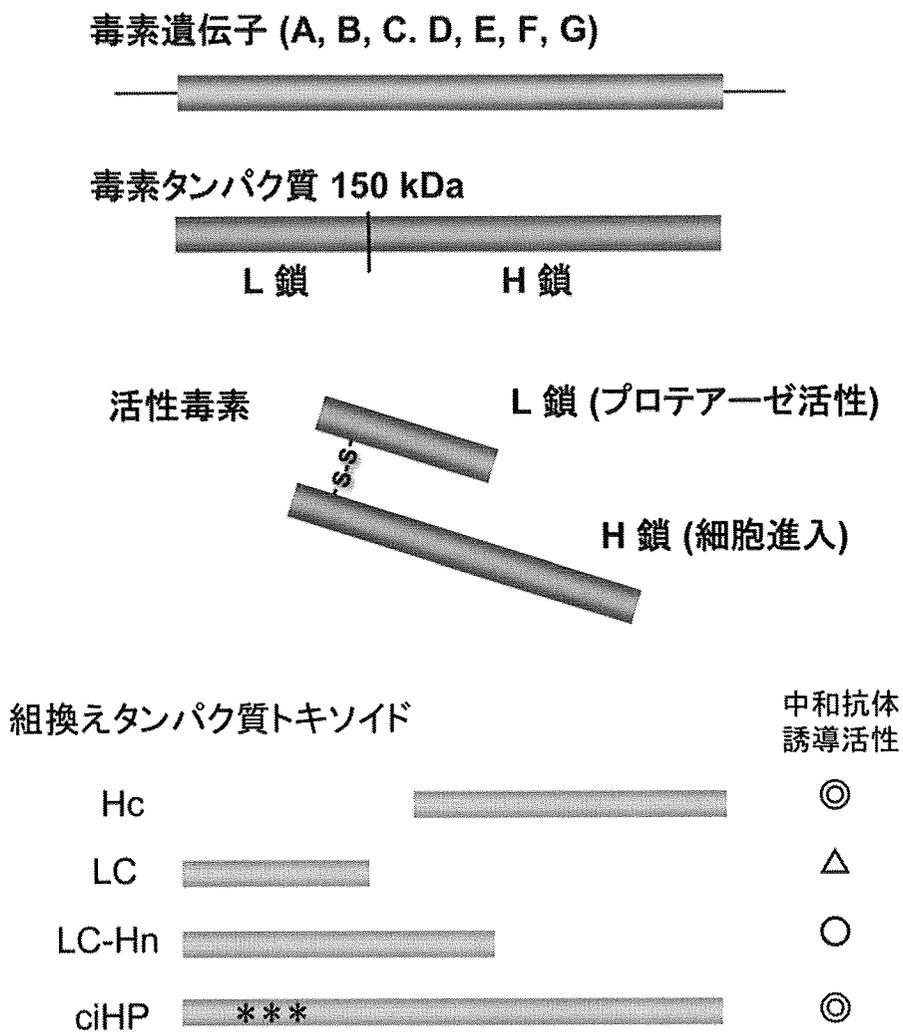
なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）なし

図 1.
ボツリヌス毒素の模式図と米国で開発されている組換えトキシノイドの概要



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—

研究分担者：

所 属 財団法人 化学及血清療法研究所

研究者 諸熊 一則

研究要旨

テロリズムや災害などの健康危機事例が発生した場合に大量に用いられると予想される医薬品等の中には、平時には適用される症例数が少なく治療が行えないため、安全性・有効性の評価ができず、承認されていないものがある。具体的には、ワクチン、抗生剤、毒素等の中和抗体、化学物質中毒に対する薬品、放射性物質に対するキレート剤等である。本研究は、これらのテロ対抗医薬品等の研究・開発・生産・供給・使用について、日本国内及び海外の現状を把握し、健康危機管理行政面の課題を明確にすることにある。これを元に、テロ発生シナリオとリスクを考慮し、限られた資源を最大限に活用するための「テロ対抗医薬品開発スキーム」を提案する。加えて、対テロ治療医薬品を緊急時にも確実に供給する持続的体制を構築するための政策提言も行う。

本研究では、特にボツリヌス抗毒素製剤について、その本質や量、今後の改良研究の必要性等を検証し、国内での供給の確保等、我が国の危機管理能力を向上するために必要な施策、事態発生時の使用における考え方(安全性の確保、補償等)を整理し、実現性を踏まえた提言としての考察を行った。

A. 研究目的

医薬品小班としての活動において、特にボツリヌス抗毒素について、テロリズムを含む原因不明の健康危機に対しての緊急時使用の観点に立ち、安定供給・補償・安全性等に関して、現状での問題点の分析と、過去の経験の検証による論点抽出を行う。また、諸外国の同様の状況への対処について情報収集を行い、得られた知見を元に、ギャップ分析を行う。最終的には、開発・供給モデルのオプションを複数提供し、検討を加えた上で政策提言まで行うことを目的に実施する。

本年度は、現行ボツリヌス抗毒素製剤をテロ対抗医薬品として使用することを想定し、事態発生時にも確実に使用するための持続的体制を構築するための考え方を整理し、その実現性を踏まえた上で、一つの提案を試みる。

B. 研究方法及び結果

1. ボツリヌス抗毒素製剤について

現在、日本国内には 5 種類のワ抗毒素製剤がある (Table 1)。このうちボツリヌス抗毒素、ガスエソ抗毒素及びジフテリア抗毒素は細菌毒素に対する抗毒素で、はぶ抗毒素とまむし抗毒素は蛇毒に対する抗毒素である。何れの抗毒素も衛生環境の向上、ワクチンの普及及び毒素性疾患に対する対症療法の進歩に伴い、国内における抗毒素製剤の需要は低くなっている。しかし、抗毒素製剤は相対する毒素性疾患の本質的に有効な治療薬であることも確かであり、国民の生命を守る上で必要な医薬品の一つである。2002 年には、これまで抗毒素を製造してきた千葉県血清研究所が廃業し、化血研が抗毒素を製造する国内唯一の製造所となった。

抗毒素は製剤の開発から数十年が経過しているが、このような状況より、安定供給・品質という観点で捉えれば、残された課題は多い。

(1) ボツリヌス抗毒素の製造方法 (Fig. 1)

ボツリヌス抗毒素の製造方法は次のとおりである。

先ず、ボツス A 型、B 型、E 型及び F 型の各々の菌を培養し、毒素を精製後トキト化し、出発原材料としての、各型の免疫用抗原(毒素とトキト)を作製する。これらの免疫用抗原をそれぞれのウマに注射し、抗毒素価の上昇を待って採血を行い、各型別のウマ抗血漿を採集する。ウマ粗血漿からペプシン消化、硫酸塩析及び非働化から透析工程を経て、ペプシン除去を行う。必要に応じ、濃縮操作を行い、各型別の抗毒素原液を調製する。規定量の型別原液を混合し、最終バルクを調製する。20 mL バイアルに 10 mL ずつ分注後、凍結乾燥を行い、乾燥ボツス抗毒素を作製する。

ボツス抗毒素の製造に掛る日数は、各型別毎に若干相違はあるが、凡そ次のとおりである。ウマ免疫用抗原の調製に 3~6 ヶ月を要し、ウマ免疫~抗血漿採集が 3~6 ヶ月である。その後、抗毒素原液の精製から最終の製剤化工程まで約 6 ヶ月間を要する。したがって、製造全体に掛る日数は 1~2 年間と極めて長期間を要している。

(2) ボツス抗毒素の本質

ボツス抗毒素は、計画的生産による国有品であり、市場への流通はなく、全て国家買上の備蓄品である。多価製剤と単価製剤の 2 種類があり、多価製剤は A 型、B 型、E 型及び F 型の 4 型混合製剤で、単価製剤は E 型単味製剤である。抗毒素の有効成分としては、多価製剤は一本当り、A 型、B 型、E 型を 10,000 単位、F 型を 4,000 単位含んでいる。単価製剤は一本につき、E 型を 10,000 単位含んでいる。何れも凍結乾燥製剤で、有効期間は 10 年とされている。

抗毒素の品質は、生物学的製剤基準に準拠した品質試験(含湿度試験、pH 試験、たん白質含量試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験、性状確認試験、不溶性異物試験、重量偏差試験、不溶性微粒子試験)を行い、その品質が国により担保されている(Table 2)。

(3) ボツス抗毒素の供給体制と保管

ボツス抗毒素は国有品のため、医療機関には保管されておらず、製剤入手の手順は Fig. 2 のとおりである。通常は、医療機関から都道府県への供給依頼により出荷されており、緊急時には保管場所から医療機関への直送も可能な手順が取られている。この場合、一連の諸手続は事後処理が可能である。ボツス抗毒素製剤は全国 9 ヶ所

に配備され、常時保管されている(Fig. 3)。

C. 考察

1. テロ対抗医薬品としてのボツス抗毒素の製造と供給について(課題抽出と解決策想定シナリオ案)

(1) ボツス症(主に食中毒)は年間 10 例以下程度の発症であり、現行のボツス抗毒素の備蓄・供給体制には特段の支障はない。現体制下において、ボツス抗毒素“多価”は 5 年間で平均して約 200 本(約 40 本/年)を、“E 型”は 5 年間で平均して約 300 本(約 60 本/年)を国家備蓄している。この備蓄数量を、テロ対抗分まで含めて考慮した場合、テロ発生程度にもよるが、十分な数量とは考え難い。但し、どの程度備蓄すれば適当かを考えても、多いことに越したことはなく、答えは出ない。然るに、以下の三方策の連携的対処により、テロ対抗医薬品としてのボツス抗毒素を、長期的視点に立ち備蓄することも、一つの試みとしては重要と考える。

① 備蓄数量を約 2 倍に増加(約 400 本/5 年)

ボツス抗毒素の有効期限が 10 年と長く、増量して備蓄することにより、使用されずに在庫として残る量も考慮して、生産数量を上げておく。例えば、現行備蓄数量の約 200 本/5 年を、この 2 倍の約 400 本/5 年に増やし、備蓄の絶対数量を上げ確保する。

② 期限切品の特別な備蓄管理の構築(テロ対抗用)

期限切により、有効期限の切れたボツス抗毒素を一律に廃棄するのではなく、最低限の有効性評価等を行った上で、期限内有効品とは別立ての管理として、期限切品の国家備蓄体制の新規構築を図る。

③ テロ対抗用“A 型・B 型混合製剤”の備蓄

テロ発生時の治療用ボツス抗毒素を考えるに当り、よりテロ発生リスクの高い A 型と B 型に絞り、その混合製剤(未承認薬)を新規に試作製造し、国家備蓄する方策を検討する。効果としては、ボツス抗毒素の型別が、現行の 4 型から 2 型に減ること、抗毒素の製造に掛る生産効率と必要な経費が現行多価製剤の約半分で済むことになる。

(2) 既承認のボツス抗毒素の副反応面からの課

題は、当該製剤の使用による過去の治療実績から、特段支障なしと考える。しかし、敢えて挙げるとすれば、現行ボツス抗毒素はウマ血漿が原料であるが故に、血清病(ショック、アナフィラキシー様症状とその他過敏症)の発生リスクは避けられない。よって、テロ対抗医薬品としてのボツス抗毒素についても、将来的見地に立ち、ウマ製剤からの脱却も必要な側面である。例えば、ヒト特異グロブリン製剤への転換、抗体医薬の新技术による新規製剤の開発等が考えられる。

(3) ボツス抗毒素の供給面に関しては、現状で国の管理の下、国内9ヶ所に常時、配備・保管されており、供給方法については、テロ対策面を考慮しても特段支障はないものと考えられる。

D. まとめ

現行のボツス抗毒素製剤を、テロ対抗医薬品として使用する場合を想定し、事態発生時にも確実に使用出来るための持続的体制を構築することを考え、その実現性を踏まえて、一つの考えを以下に提案する。

1. テロ対抗医薬品としてのボツス抗毒素の、国家備蓄数量そのものを増量する。① 備蓄数量を現状の約2倍に上げる(約400本/5年に増量)。② 期限切品の特別な国家備蓄管理体制を、テロ対抗向けとして新規に構築する。③ A型・B型混合のボツス抗毒素を新規に試作製造し、テロ対抗用として、より効果的・効率的な国家備蓄体制を図る。
2. 現行製剤の副反応面からの課題として、将来的視点に立ち、ウマ製剤からの脱却を模索する。
3. ボツス抗毒素の供給・保管体制については、現状の運用により、特段支障なしと考える。

E. 研究発表

なし

Table 1. Kinds of Antivenom/antitoxin (Equine) in Japan

Products*	Antigen for horse-immunizing	Marketing quantity (approximately)
Botulinum antitoxin type A, B, E, & F	Bacterial toxin (genus <i>Clostridium</i>)	200 vials/5 years
Botulinum antitoxin type E	Bacterial toxin (genus <i>Clostridium</i>)	300 vials/5 years
Gas gangrene antitoxin	Bacterial toxin (genus <i>Clostridium</i>)	1,000 vials/5 years
Diphtheria antitoxin	Bacterial toxin (genus <i>Corynebacterium</i>)	1,000 vials/5 years
Habu antivenom	Snake venom	200 vials/year
Mamushi antivenom	Snake venom	3,000 vials/year

* All the products are manufactured by KAKETSUKEN.

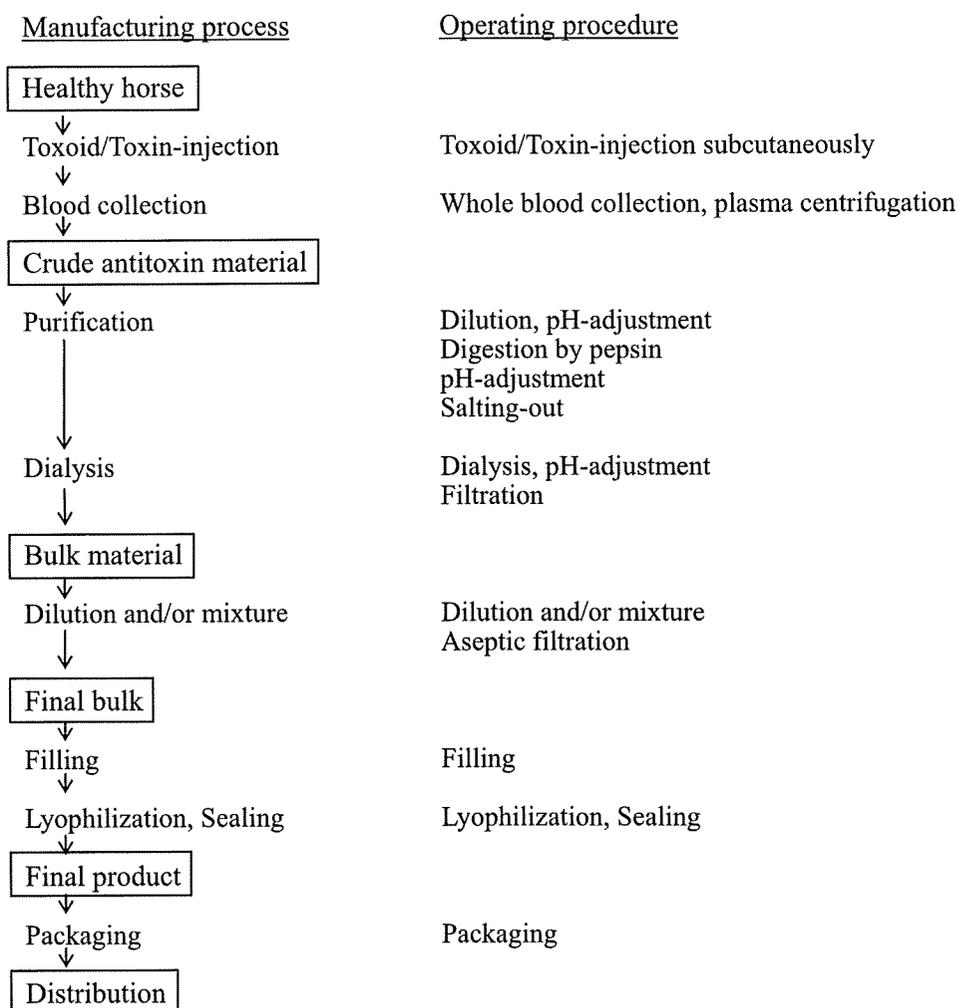


Fig.1. Production of Freeze-dried Botulinum Antitoxin, Equine

Table 2. Freeze-dried Botulinum Antitoxin, Equine

Item*	Criterion for Judgment
Moisture content	≤3.0%
pH	6.8-7.4
Protein content	
• Monovalent	< 30 mg/500 U
• Tetravalent	≤ 160 mg/mL
Type A, B & E	< 140 mg/500U
Type F	< 140 mg/200 U
Sterility	pass
Test for freedom from abnormal toxicity	pass
Pyrogen test	≤ 1.3°C
Potency test	
• Type A, B & E	≥ 10,000 U/vial
• Type F	≥ 4,000 U/vial

* Minimum Requirement of Biological Products in Japan.

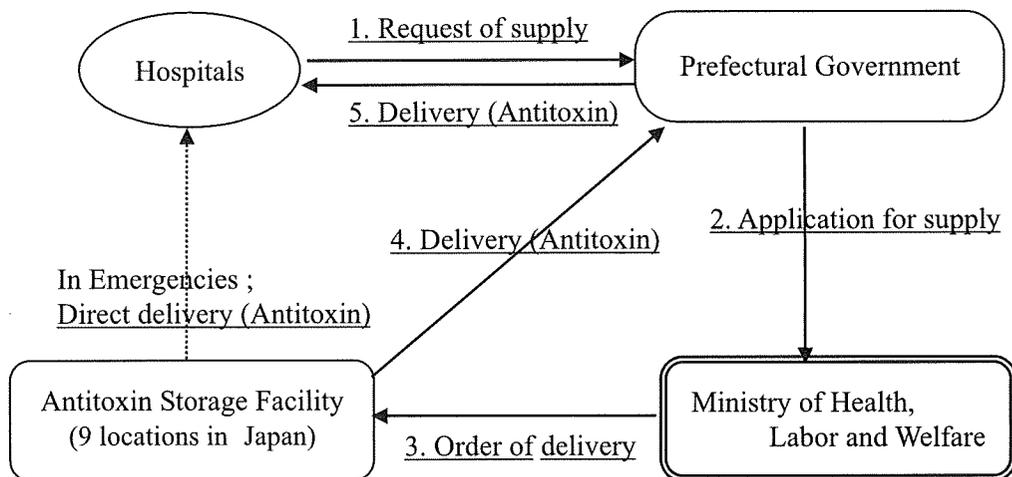


Fig.2. Supplying system of Botulinum antitoxin

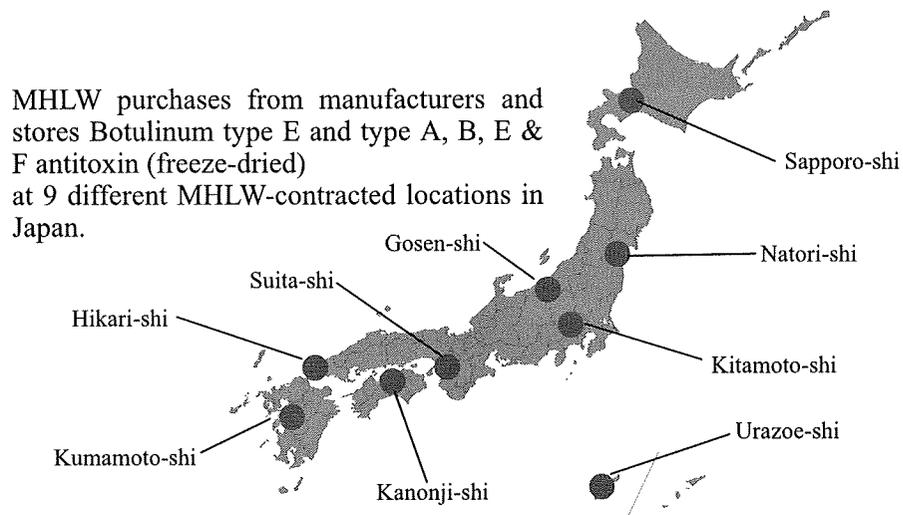


Fig.3. Botulinum antitoxin stored in Japan

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）

研究分担者報告書

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 -抗ウイルス薬によるバイオテロ対策の現況：ST-246-

研究分担者 西條政幸

国立感染症研究所ウイルス第1部第3室・室長

研究要旨：米国ではテロリズム対策の一環のため、巨額の研究費が投資されている。天然痘の病原体である痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロリズム対策として、天然痘ワクチンの再生産と備蓄がなされ、また、抗ウイルス薬による天然痘の治療法に関する研究もなされている。本研究では、天然痘に対する抗ウイルス薬による治療法に関する研究の世界的な動向、特に Siga Technologies 社（4575 SW Research Way Suite 230, Corvallis, OR 97333, United States）により開発された抗ウイルス薬（ST-246）について調査した。2005年に発表された抗オルソポックスウイルス（痘瘡ウイルスやサル痘ウイルスが含まれる）作用のある ST-246 は、霊長類におけるサル痘ウイルス感染症の治療効果が確認されるステージまで研究されている。これまでの研究報告から、その効果はシドフォビルなどの既存の抗ウイルス薬の効果よりも高いものと予想される。痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロリズム対策の一環として、ST-246 は重要な役割を担う可能性が示唆される。

A. 研究目的

ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類される痘瘡ウイルスによる全身感染症を痘瘡という。1967年からWHOの指揮下に世界痘瘡根絶計画に基づいて痘瘡ワクチン接種が世界中で開始された。その結果、1977年にソマリアでの自然感染症例を最後に痘瘡は根絶された。現在のところ、地球上から根絶されたただひとつの感染症である。しかし、近年生物兵器として痘瘡ウイルスが用いられる危険性が指摘され、それに対する備えが必要

である。我が国では、この目的のために痘瘡ワクチン LC16m8 の再生産と備蓄がなされている。米国でも同様の対策が執られているが、天然痘に対する抗ウイルス薬の開発による対策もなされている。本研究では、米国において近年開発された抗オルソポックスウイルス薬の研究成果をまとめ、バイオテロリズム対策における有用性等を考察したい。

B. 研究方法

PubMed に発表された ST-246 に関する

学術論文をまとめ、その内容を精査し、ST-246 の研究段階とその痘瘡に対する治療薬としての有用性を評価した。

C. 研究結果

2005 年に ST-246 の抗オルソポックスウイルス効果に関する論文が初めて発表された (*J. Virol.* **79**:13139–13149, 2005)。経口投与が可能な薬剤で、小動物におけるオルソポックスウイルス効果も確認された。

2008 年に入り、ST-246 の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症に対する治療効果に関する論文が発表された (*Antimicrob Agents Chemother* **53**:4999-5009, 2009; *Antimicrob Agents Chemother* **53**:2620-2625, 2009; *Antimicrob Agents Chemother* **53**:1817-1822, 2009)。その論文の内容を精査すると、ST-246 の霊長類におけるサル痘ウイルス感染症には極めて有用な薬剤であることが示唆される。

天然痘ワクチンを接種されたヒトの生後 28 ヶ月の子供が天然痘ワクチンであるワクチニアウイルスに感染し、その全身感染症を発症した。この子供に ST-246 が試験的・超法規的に投与された (*Clin Infect Dis* **46**:1555–1561, 2008)。本患者では、ST-246 が投与されたのが発症後 9 日目であり、また、それまで他の薬剤 (*Vaccinia immunoglobulin*, シドフォビル等) も投与されていることもあり、ST-246 の効果は判定できなかった。

D. 考察

ST-246 は、天然痘の動物モデルとして最も信頼性のある霊長類におけるサル痘ウイルス感染症に対して効果が示されており、痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロリズム対策としての有用性は高いものと考えられる。

我が国では、高度弱毒化天然痘ワクチン LC16m8 が再生産され備蓄されている。このワクチンの安全性は確認されている。しかし、米国などで備蓄されている天然痘ワクチンには、全身感染症や脳炎を引き起す危険性が少なからずある。このような場合においても、ST-246 は治療薬として有望な薬剤である。

Siga Technologies 社では、天然痘対策に有望な ST-246 だけでなく、我が国の感染症法で一类感染症に指定されているラッサウイルス (ラッサ熱の病原体) に対する新規薬剤も開発されている (*J Virol* **82**:10768-10775, 2008)。

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 Diseases.
Journal of Disaster Research
4:315-321, 2009
- 6) Morimoto, K., Saijo, M.: Imported
rabies cases and preparedness for
rabies in Japan. *Journal of Disaster
Research* 4:346-357, 2009
- 7) Yagi, T., Hattori, H., Ohira, M.,
Nakamichi, K., Takayama-Ito, M., Saijo,
M., Shimizu, T., Ito, D., Takahashi, K.,
Suzuki, N.: Progressive multifocal
leukoencephalopathy developed in
incomplete Heerfordt syndrome, a rare
manifestation of sarcoidosis, without
steroid therapy responding to cidofovir.
Clinical Neurology and Neurosurgery
(in press)
- 2.学会発表
- 1) 塩田智之、森川茂、飯塚愛恵、倉根一郎、
西條政幸：293T細胞を用いたHSV-1組
換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬
剤感受性試験への応用。第19回日本抗
ウイルス療法研究会，東京（2009.6）
- 2) Bukbuk DN, Saijo M, Georges-Courbot
MC, Marianneau P, George A, Shuetsu
F, Mizutani T, Kurata T, Kurane I,
Morkawa S. Recombinant
nucleocapsid protein-based diagnosis
of and seroepidemiological study on
Lassa fever. The 109th ASM General
Meeting, Philadelphia, PA (2009.05)

- 3) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Iizuka I, Shiota T, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Pathology of monkeypox in nonhuman primates leading to the difference in virulence between Gongo Basin and West African strains. 43rd Annual Meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science Program and Special Minisymposium on enterovirus 71, Philadelphia, PA (2009.07)
- 4) 西條政幸, 網至康, 須崎百合子, 永田典代, 長谷川秀樹, 新村靖彦, 横手公幸, 飯塚愛恵, 塩田智之, 佐多徹太郎, 倉田毅, 倉根一郎, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8およびLister株免疫時におけるIMVおよびEEV蛋白に対する抗体応答とサル痘予防効果. 第13回日本ワクチン学会学術総会, 札幌 (2009.09)
- 5) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中のJCポリオーマウイルスを検出するためのリアルタイムPCR検査系の確立と進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断支援. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 6) 酒井宏治, 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 松井珠乃, 網至康, 平井理香, 須崎百合子, 水谷哲也, 福士秀悦, 緒方もも子. 西條政幸, 藤本嗣人, 山田靖子, 岡部信彦, 佐多徹太郎, 倉根一郎, 森川茂. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 7) 永田典代, 岩田奈織子, 長谷川秀樹, 西條政幸, 森川茂, 佐藤由子, 佐多徹太郎. SARS-CoV感染動物における宿主Th1/Th2バランスと重症化の関連. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 8) 塩田智之, 飯塚愛恵, 森川茂, 倉根一郎, 水口雅, 西條政幸. 293T細胞を用いた単純ヘルペスウイルスならびに水痘帯状疱疹ウイルス組換えチミジンリン酸化酵素の発現と薬剤感受性試験への応用. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 9) 森川茂, 福士秀悦, 酒井宏治, 永田典代, 長谷川秀樹, 松井珠乃, 水谷哲也, 平井理香, 網至康, 緒方もも子, 西條政幸, 山田靖子, 岡部信彦, 佐多徹太郎, 倉根一郎. カニクイザルの致死性のイヌジステンパーウイルス感染事例の解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 10) 飯塚愛恵, 塩田智之, 西條政幸, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 倉根一郎, 水口雅, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8株の温度感受性に関する解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)
- 11) 水谷哲也, 前田健, 渡辺俊平, 久和茂, 吉川泰弘, 明石博臣, 中内美名, 酒井宏治, 福士秀悦, 緒方もも子, 西條政幸, 倉根一郎, 森川茂. ウイルスの網

羅的検出法 (RDV法ver 3.1) を用いた
コウモリ由来新規βヘルペスウイルス
の同定第57回日本ウイルス学会学術集
会, 東京 (2009.10)

12) 中内美名, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方
もも子, 西條政幸, 倉根一郎, Austin Ure,
Victor Romanowski, 森川茂. 南米出血
熱の実験室診断法の開発. 第57回日本
ウイルス学会学術集会, 東京 (2009.10)

13) 中道一生, 伊藤陸代, 奴久妻聡一, 森
本金次郎, 倉根一郎, 西條政幸. 定位
微量投与系を用いたマウスポリオーマ
ウイルスの脳における持続感染様式の
解析. 第57回日本ウイルス学会学術集
会, 東京 (2009.10)

14) 岩田奈織子, 永田典代, 辻隆裕, 長谷
川秀樹, 佐藤由子, 横田恭子, 水谷哲
也, 西條政幸, 森川茂, 佐多徹太郎.
SARS-CoV感染動物モデルを用いた
UV不活化SARS-CoVの免疫効果と副
作用について. 第57回日本ウイルス学
会学術集会, 東京 (2009.10)

15) 佐山勇輔, 福士秀悦, 斎藤麻理子, 飯
塚愛恵, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條
政幸, 鈴木陽, 神垣太郎, 玉記雷太,
倉根一郎, 押谷仁, 森川茂. フィリピ
ンのレストンエボラウイルス感染症の
ウイルス遺伝子解析と感染状況の実態
調査. 第57回日本ウイルス学会学術集
会, 東京 (2009.10)

16) 西條政幸, 網康至, 須崎百合子, 塩田
智之, 飯塚愛恵, 永田典代, 岩田奈織
子, 長谷川秀樹, 緒方もも子, 福士秀

悦, 水谷哲也, 倉根一郎, 佐多徹太郎,
倉田毅, 森川茂. コンゴ盆地型および
西アフリカ型サル痘ウイルスの臓器親
和性と病原性. 第57回日本ウイルス学
会学術集会, 東京 (2009.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

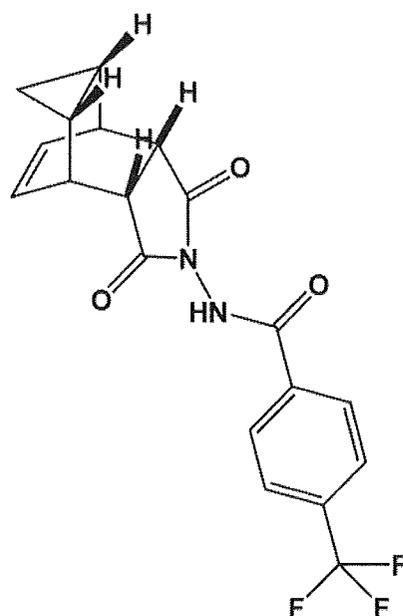


図 1. ST-246 の分子構造

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
分担研究報告書

米国 EUA 制度に基づく事例と日本における特例承認

分担研究者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究協力者 松井 沙矢子 京都大学大学院医学研究科・大学院生

研究要旨

米国 EUA 制度の概観を調査し、それに基づく事例について整理した。また、日本における特例承認のあらましを調査した。この比較研究により、それぞれの制度が経緯として異なること、現在のところ米国 EUA は医薬品、日本の場合にはワクチンを対象としていることがわかった。また、ワクチンの安全性監視について日米で対応が異なることが明らかとなった。

A. 研究目的

2009年に世界的に流行したH1N1インフルエンザに対するWHOの動きは、2009年4月25日WHO事務局長は、メキシコ、米国で発生した豚インフルエンザの状況を議論するために、国際保健規制（IHR2005）に基いて設置された緊急対策委員会を開いた。同委員会は、この現況を「国際的に懸念される公衆保健上の緊急事態」に当たると認定した。4月27日、WHO事務局長は、インフルエンザ・パンデミック警戒レベルをフェーズ3からフェーズ4に上げた。4月29日には新型ウイルスによる感染が1つの地域内だけにとどまらず、2つ以上の地域で発生するに至った場合に宣言されるフェーズ5が、WHO事務

局長により宣言された。ついで、6月11日パンデミック（世界的大流行）を意味するフェーズ6が、WHO事務局長により宣言された。

この動向に対して、医薬品やワクチンを用いたインフルエンザの予防や治療は重要であるが、その供給、臨床試験の制度、承認のありかたに関して、米国では、バイオテロリズム対策として2004年7月にバイオシールド計画（Project BioShield）により Federal Food, Drug, and Cosmetic Act（連邦食品医薬品化粧品法）564条が改正された。2009年4月27日、FDAは、ヒトにおける2009 H1N1 インフルエンザのアウトブレイクへの対処としてインフルエンザ薬および診断検査の緊急時使用許可（EUA）を実施した。さらに、9月15日にFDAは、最初の

2009 H1N1インフルエンザウイルスワクチンである4製品を承認、10月23日にはFDAが2009 H1N1インフルエンザ対策として一部の患者に未承認の静注用抗ウイルス薬peramivirの緊急時使用許可（EUA）を実施しあところである。

日本においては、2008年4月「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律及び検疫法の一部を改正する法律（平成20年法律第30号）」が成立している。2009年2月17日にはH5N1型高病原性鳥インフルエンザを念頭に「新型インフルエンザ対策行動計画」が最終改定された。4月28日「新型インフルエンザ対策本部」が設置、5月16日に国内の発生段階は第二段階（国内発生初期）とされた。5月22日には行動計画をそのまま適用するのではなく、「基本的対処方針」（2009年10月1日改定）により柔軟な対応を行っていくこととされた。10月1日に「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針」が新型インフルエンザ対策本部により決定され、ワクチンの優先

接種対象者が定められた。ついで、11月11日

政令第262号「薬事法第14条の3第1項の政令で定める医薬品等を定める政令」公布、施行、12月4日には「新型インフルエンザ予防接種による健康被害の救済等に関する特別措置法」公布、施行、12月15日に「新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種の基本方針」改定された。その後、2010年1月20日にグラクソ・スミスクライン社およびノバルティス社の新型インフルエンザワクチンの国内での販売が特例承認によって厚生労働大臣に承認された。

このように、米国においてはバイオテロリズム対策以降の流れにEUA制度をおいており、日本においてはワクチン・ラグの観点から承認をするためのプロセスの確立をしてきた。今回、我々は、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。

B. 研究方法

日本の厚生労働省、米国 FDA および Center for Disease Control and Prevention (CDC; 米国疾病予防センター)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て研究を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表された通知やヒアリングから検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

C-1. EUA 制度とは

HHS (Department of Health and Human Services) は、2004年のバイOSHIELD計画 (Project BioShield)により改正された Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (連邦食品医薬品化粧品法)564条に基づき、EUA (Emergency Use Authorizations、緊急時使用許可)によって医薬品の緊急使用を許可することとなった。EUA 実施には、3つの段階が制定されている。

インフルエンザ対策として、公衆衛生/医療関係者が H1N1 インフルエンザウイルスの同定およ