

			症状が続く場合は、それ以上の投与を行わず、医師の診察を受ける。
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>サリンなどの有機リン系化学兵器神経剤、および有機リン系殺虫剤等による中毒では、その解毒剤の緊急投与ができない状況下では、重症化し、死亡する場合がある¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾。</p> <p>6) 財団法人 日本中毒情報センター編：財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報：サリン,20081105, Ver.2.01</p> <p>7) 財団法人 日本中毒情報センター編：財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報：有機リン剤, 20090217, Ver.1.08</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・硫酸アトロピンおよびプラリドキシムは、有機リン系化学兵器神経剤、および有機リン系殺虫剤等の特異的解毒剤である。 ・神経剤の対応では通常の救命処置である ABC (Airway - Breathing - Circulation)の順で治療にあたっても、気管攣縮により気道確保、換気が困難となるため、DDABC (Decontamination - Drug - Airway - Breathing - Circulation)の順番で、先に解毒剤である硫酸アトロピンを投与して気道分泌を抑え、気管攣縮を解除してから換気を行うとされている⁸⁾。解毒剤の早期投与の観点から Mark I 神経剤解毒剤キットは有用である。 ・国内では、有機リン剤による化学テロ・事件や大規模化学災害時など多数の傷病者が発生時に、初動対応者や医療従事者が、緊急対応できる自動注射器型の解毒剤セット (硫酸アトロピン、プラリドキシムのセット) がない。 <p>8) Sidell,F.R.,Borak,J.:Chemical Warfare Agents :II. Nerve Agents, Annals of Emergency Medicine 1992 ; 21 : 865 - 871.</p> <p>3. 危機管理上の重要性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自衛隊および東京消防庁では、有機リン剤による化学テロ・事件等への危機管理対策として、すでに本解毒剤セットを備蓄しているが、国内未承認解毒剤であるため、毎回薬監証明を取得して、輸入し備蓄しているのが現状である。医療関係者においても、有機リン中毒患者が多数発生した場合に、自動注射器型の解毒剤セットは、発生現場および医療機関において早期に治療を開始でき 	

		<p>るため、極めて有用である。本セットの早期の承認が望まれる。</p> <p>・米国で解毒薬備蓄プロジェクトとして進められている ”CHEMPACK” プログラムでは、Mark I 神経剤解毒剤キットが備蓄用コンテナに備蓄されており、全米で 1,300 以上の拠点に合計 2,000 コンテナ (145 万人分の解毒薬) が配備されている。</p>
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項]

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

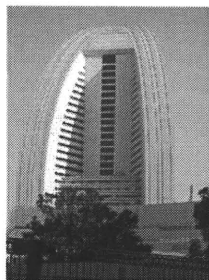
8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項]
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)

11)	備 考	開発企業が未定である。
-----	-----	-------------

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項]</p> <p>化学テロ、事故等で多数の患者が発生した場合など、本剤のような 2 種類の注射剤を組み合わせた注射用キットが必要となる状況が生じる可能性があることは理解するが、一般的には、既承認の 2 成分の注射薬を順次使用すれば通常の治療は可能であり、当該製剤の薬事承認の必要性は低いと考えられた。</p> <p>承認国の米国においても特定の施設での備蓄薬とされ、一般の医療現場における日常診療での使用は想定されていないと考えられる。以上より、医療上の必要性が高いとは判断できない。</p>
13)	備 考	

Medical preparedness against NBC incidents for the 2010 APEC meeting The Roles of Japan Poison Information Center (JPIC) in chemical incidents



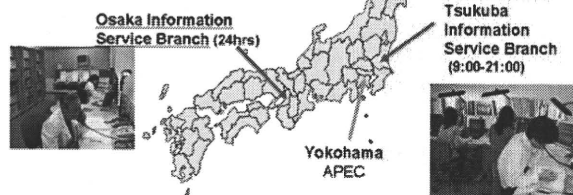
Takeshi Shimazu MD^{*1,2},
Taro Mizutani MD^{*2},
Yumiko Kuroki PhD^{*2},
Toshiharu Yoshioka MD^{*2}

*1 Osaka University
Graduate School of Medicine
*2 Japan Poison Information Center

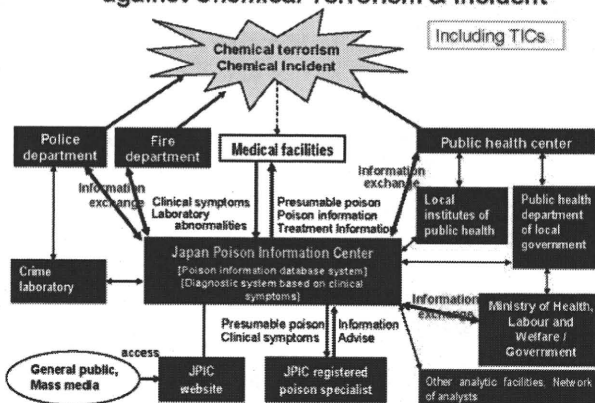
Japan Poison Information Center (JPIC)

JPIC receives about
Acute Poison Inquiries : ~30,000/year

Population of Japan : ~127 million
Poisoning patients : 500,000/year
(visited medical institutions)
Death by poisoning : 5,000/year



JPIC Framework against Chemical Terrorism & Incident



Preparations for and response to NBC

- National Institute of Radiological Sciences (NIRS)
- National Institute of Infectious Diseases (NIID)
- Japan Poison Information Center (JPIC)

Priorities in NBC incidents: I . Preparatory Phase

- Coordination with other organizations
 - ① Command and control:
Rescue, Decontamination and patient transport
 - ② Information sharing
 - ③ Joint exercises
- Purchase and distribution of medical equipments including specific antidotes
 - ① At the scene
 - ② Receiving hospitals
 - ③ Stockpiles of wholesalers
 - ④ Stockpiles of the local government
 - ⑤ National stockpile

Priorities in NBC incidents: II . Response Phase

- Coordination with other organizations
 - ① Rescue victims (Fire, Police, SDF)
 - ② Transfer patients (Fire, SDF)
 - ③ Determination of agents (Fire, Police, SDF)
- Zoning
- Medical treatment in warm (hot ?) zone
- Decontamination
based on type of delivery, properties of agent

NBC response teams (specialists)

● Headquarters at Keiyu-Hospital

Members from NIRS, NIID, JPIC



● 2nd Headquarters at Pacifico Yokohama

Members from JPIC

● Haneda Airport

Members from JPIC

● Narita Airport

Members from JPIC



Response team for Nuclear and Radiological incidents

● Members :

3 doctors from the **National Institute of Radiological Sciences (NIRS)** standby at HQs

● Equipment:

Survey meters of various type, chelating and diluting agents for the victims (NSP)

● Roles at the Scene:

Radiological survey and evaluation, advise to first responders, sample collection

(Share information for coordinated response)

Response team for biological incidents including food poisoning

● Members:

3 doctors from the members from the **National Institute of Infectious Diseases (NIID)** at HQs

● Equipment:

Detectors, PPE (level A), antitoxins, vaccines (NSP), disinfectants

● Roles at the scene:

advice to first responders, sample collection, scene disinfection (determination of agents are to be made at the NIIS)

(Share information for coordinated response)

Response team for chemical incidents (JPIC)

● Members

1) General Headquarters:

Doctor 1, Pharmacists 3, Administrator 1 (Yoshioka, Kuroki, Iida, Araki, Watanabe)

2) 2nd HQs at the Pacifico Yokohama:

Doctors 3 (Kohriyama, Fujimi, Shimazu)

3) Haneda Airport:

Doctors 2 (Ikeuchi, Asari)

4) Narita Airport

Doctors 2 (Mizutani, Kohno)

(Share information for coordinated response)

The Roles of NBC response team

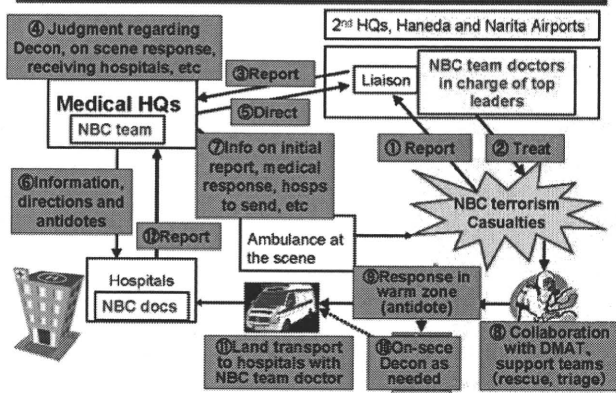
Response to NBC terrorism and incidents

- ① Send a first report with predetermined format via Fax, Internet, or cellular phone
 - ② Give advise to the Fire Department regarding pre-decontamination triage and on-scene decon
 - ③ Start treatment with antidotes in the warm zone
 - ④ Support hospitals with treatment information and deliver antidotes
 - ⑤ Make ex post facto report of the activities
- (Share information for coordinated response)

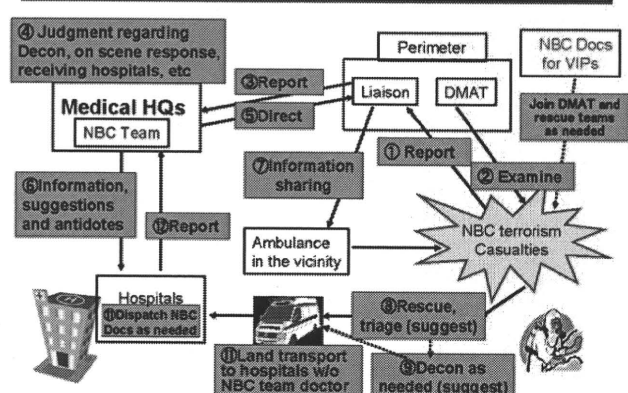
Preparations for chemical incidents

- **Understanding the properties of chemical agents for differential diagnosis and appropriate response**
 - **Unified command and control**
 - **Coordination with other organizations**
 - **Equipment**
ex: Manuals, Decontamination, PPE, Antidotes
 - **Support for the receiving hospitals**
- (Share information for coordinated response)

Procedures for NBC event involving Summit Leaders : Transport victims to the hospitals



Procedures for NBC event involving Leaders w/o NBC team: Transport victims to the hospitals



First Report Form for Special Disasters (to share information on initial situations)

報告者: _____
 発生日時: 11月 ____ 日 ____ 時 ____ 分
 発生場所: パシフィック横浜 羽田空港 成田空港 その他 _____
 発生場所の詳細: 屋内 屋外 その他 _____
 放射手段(散布法等): 爆弾 噴霧器 その他 _____
 被害者発生数(推測)
10人以下 10人~20人 20人~50人 50人以上 約 _____人
 特殊災害種類(可能性含む)
 Nuclear/Radioactive Biological Chemical Explosive

Chemicalの詳細判定
神経剤: サリン タブン ソマン VX
 検知紙: 黄色 暗緑色 緑色 発汗
血液剤: シアン化水素 塩化シアン アルシシガス
皮膚腐蝕剤: 皮膚腐蝕性 アーモンド臭
窒息剤: ホスゲン ジホスゲン 塩素 クロロピクリン
びらん剤: マスタード ルイサイト ホスゲンオキシム
 検知紙: 赤色 疼痛: 強い 弱い 水泡形成: 早い 遅い

List of Antidotes prepared by JPIC

Causative agents	Antidotes (generic/commercial names)
Organophosphate, carbamates, nerve agents (sarin, tabun, soman, VX)	PAM, diazepam, atropine sulfate, atropine injection with syringe
Cyanides (blood agents: hydrogen cyanide, cyanogen chloride)	Amyl nitrite, sodium nitrite (not commercially available), hydroxocobalamin (Cyanokit Inj. set®)
Arsenic, Lead, Mercury (blister agents: Lewisite)	BAL (dimercaprol®) inj., BAL ointment (not commercially available),
Copper, Lead, Mercury	D-penicillamine (metalcaptase®)
Cadmium, Lead	Calcium Disodium Edetate (Brian S®)
Thalium	Prussian Blue (not approved in Japan)
Aniline and its compounds	Methylene Blue (not approved in Japan)

Doses needed on scene and during the first few hours
 Estimated No. of casualties: 100 / 50 / 20

Antidotes and medicaments prepared



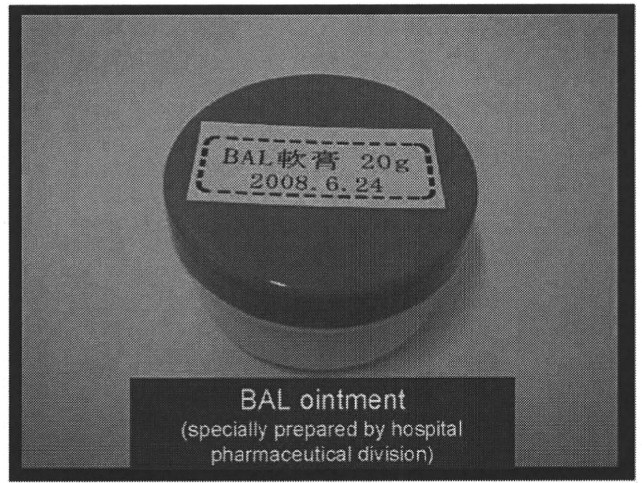
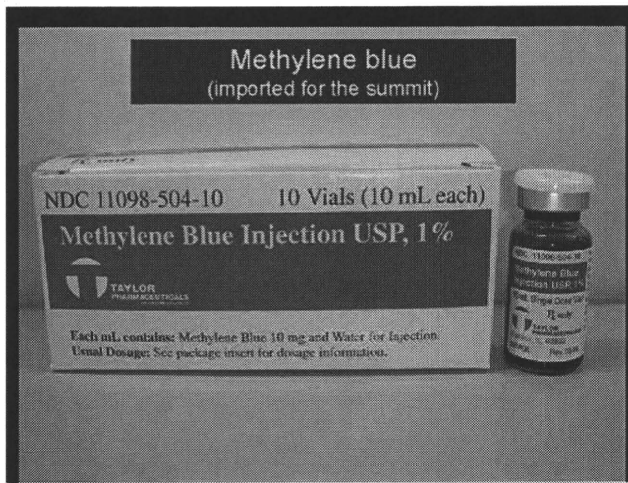
CYANOKIT® Injection Set

シアノキッド注射用セット

CYANOKIT Injection Set



Hydroxocobalamin with iv kits, Commercially available since March, 2008.



Equipment for chemical incident response team members

A. Antidotes and Medicaments

1. atropine
2. pralidoxime (PAM)
3. Valium
4. dimercaprol
5. BAL ointment
6. Cyanokit injection set (Hydroxocobalamin)
7. Adrenaline
8. Pentazocine (opioid analgesic)
9. Sodium bicarbonate
10. Lactated Ringer's solution


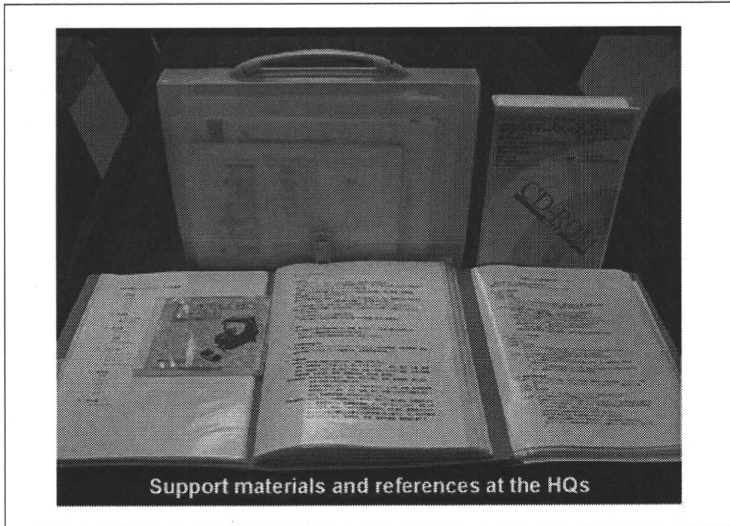
B. Communication tools

1. Mobile cellular phone
2. Dedicated Fax line


C. Paper sensors and CAD

1. Self Defense Force-specification
2. Hazmat CAD/Plus 3. Rad-57 (for CO)

D. Chemical agents information files (by JPIC)

Paper sensors and CAD

- **Paper sensors:** Detects nerve agents and blister agents in liquid form within 5 seconds by color change
 - G agents (sarin(GB), soman(GD), tabun(GA)): **yellow**
 - V agents (VX): **dark green**
 - H agents (mustard): **red**
- **HAZMAT CAD/Plus:**

 - Nerve agents (sarin, soman, tabun, VX, GF)
 - Blister agents (mustard gas, nitrogen mustard)
 - Other chem agents (cyanide, phosgene, etc.)
 - Toxic industrial chemicals (arsine, chlorine, H2S, bromine, etc.)

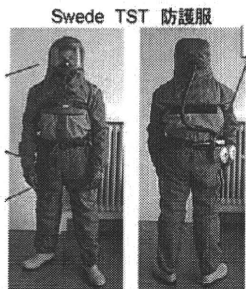
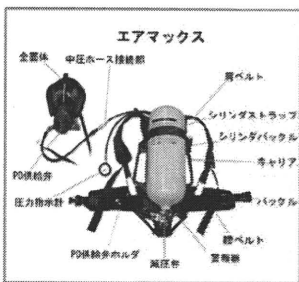


Technical Problems with CAD



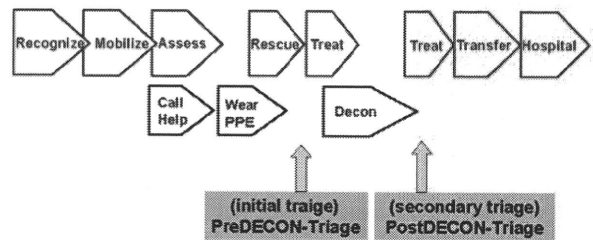
Personal Protective Equipments (PPE)

- Level A (4 sets) Level C (8 sets)



Characteristics of chemical incidents and key points for response

- ① Requires long time from incident to rescue
- ② How to start medical treatment more quickly



- ③ Set up areas for medical treatment

Quick Decision Making from clinical signs

- Skin changes (redness, blister) with contact pain = mustard, lewisite
- Eye (miosis) = nerve agents
- Pink skin and "bitter almond" smell = blood agents
- Respiratory irritations (cough, SOB, tears) = choking agents
- Without above signs and symptoms, consider
 - Tear gases
 - Vomiting agents
 - Incapacitating agents

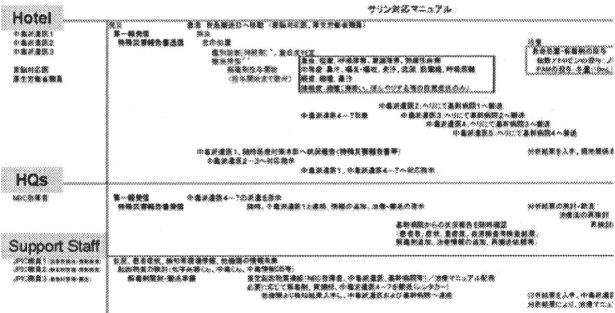
Triage criteria for chemical terrorism

- Depend on the number of victims and medical resources (personnel, equipment)
- Do gases trapped in the clothing cause secondary injury?
- Is treatment necessary for those presents with miosis only?

Triage criteria used since the 2000 Okinawa Summit for nerve agents and blister agents

Response to Sarin Attack (Manual / SOP for each location / Action Cards)

サリン対応マニュアル



Time after an attack

Contributions of JPIC

- Exchange information with medical HQs and other related organizations and agencies.
- Construction of databases
 - Toxicity of chemical agents and TICs
 - Initial response
 - Differential diagnosis
 - Treatment modalities and antidotes
- Preparation of Response Manual and SOPs.
- Operational and logistical support to the NBC response teams.
- Preparation and distribution of antidotes and medicaments for possible chemical agents.

Problems to be considered

- Discussion and assignment of specific roles with other organizations in advance
 - Resue (Fire, Police, SDF)
 - Transport of victims and doctors (Fire, SDF)
 - Determination of agents (Fire, Police, SDF)
- Medical activities in the hot zone

平成 22 年度厚生労働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）
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
分担研究者 明石真言 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター長

研究要旨

放射性核種による体内汚染の治療薬剤に関して、承認に必要な条件、承認後の問題点に関する調査をおこなった。DTPA、プルシアンブルー(PB)が対象であるが、今年度は平成 22 年に承認された PB に関して承認後の問題点、DTPA については承認前の現状に関して問題を検討した。我が国では安定ヨウ素剤による放射性ヨウ素の甲状腺へ沈着の障害は、効能外使用であるが、PB は放射性核種による体内汚染治療として初めての承認である。両薬剤とも原子力施設における事故のみならず、テロ対応には不可欠である。

A. 研究目的

我が国における放射性核種による体内汚染治療薬の現状を把握し、必要な医薬品を明らかにするとともに、我が国での迅速かつ円滑な使用法を探る。また承認後のマーケットの問題、安定重金属中毒治療との接点関しても視野に入れた。

B. 研究方法

米国放射線防護機関である National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP)は、その刊行物 No. 161 Management of Persons Contaminated with Radionuclides: Handbook の中で、各放射性核種による体内汚染の治療薬を提唱している。そこで提案されているかもしくは文献調査で、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医薬品を選び、現状分析、今後のあり方について検討した。

C. 研究結果

外国では医薬品として使用されているが、

国内では未承認の放射性物質の体内除染剤は、タリウムの解毒剤であるプルシアンブルー(PB)、キレート剤として特に緊急に備蓄および使用環境を整える必要があると考えられるジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) がある。今年度は PB と DTPA に我が国の現状を検討した。

【PB Prussian Blue の現状】

PB は $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ のフェロシアン化第二鉄に属し、青色の顔料として、ペンキ、インク、クレヨンなど日常使用されている。PB はセシウム等のある種の一価の陽イオンに対しイオン交換体として働く、消化管に吸収されない細いコロイド状物質で、毒性が低く経口的に使用でき、授乳婦への投与制限はなく、母乳へ移行する可能性は低い。PB は、平成 22 (2010) 年 10 月 27 日付で承認された (承認番号: 22200AMX00966000)。英国では治療開始を、摂取後 7 日から 28 日としており、外傷・熱傷等がある場合、全身状態が安定した後の投与が可能である。

承認日:2010年10月27日
承認番号:22200AMX00966000



放射性セシウムの体内汚染治療薬として承認された
プルシアンブルー

【Prussian Blue PB の問題点】

PB はタリウムの体内解毒剤としても効果があることが知られており、我が国では放射線セシウム治療実績はないが、タリウム中毒の治療実績はある。しかしながら、タリウム中毒の治療は効能に入っていない。問題点は使用頻度の少ない医薬品を国や自治体が備蓄する体制がないために、マーケットがないことである。

【Diethylenetriaminepentaacetic acid、DTPA の現状】

DTPA は同族体の EDTA (国内ですでに医薬品) より多くの放射性核種に対してキレート作用が強いとされ(プルトニウム Pu では約 10 倍)、超ウラン元素を除去するため、外国では最も使用されている。DTPA には NaDTPA、CaDTPA ($C_{14}H_{18}CaN_3O_{10}$ 、MW 497.36)、ZnDTPA ($C_{14}H_{18}ZnN_3O_{10}$ 、MW 522.69) があるが、NaDTPA は体内でカルシウムをキレートし低カルシウム血症を引き起こすため治療には用いない。治療の対象となる核種は、Pu、アメリシウム Am 等の超ウラン元素である。現在は超ウラン元素による体内汚染の治療による承認は得られていない。しかしながら、腎疾患診断薬として使用されているジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (99mTc) 注射液(調製用、商標名テクネDTPAキット、富士フィルムRIファーマ)には、ジエチレントリアミン五酢酸として 20mg/バイアル含まれており、急性及び亜急性毒性の検討はされている。

DTPA の急性及び亜急性毒性*

1. 急性毒性

- ウサギにおける最小致死量(MLD) = 1133.4 mg/kg
- イヌにおける最小致死量(MLD) \geq 1809 mg/kg

2. 亜急性毒性

ウサギ及びイヌにそれぞれ 18.09 mg/kg・day 180.9 mg/kg・day を 14 日間静注したが、毒性の形跡は認められなかった。

- 投与形: $CaNa_3DTPPA$
- 投与方法: 静注
- 表示方法: 単位体重あたりの $CaNa_3DTPPA$ の重量(mg/kg)

*医薬品インタビューフォーム 2007年4月(富士フィルムRI株式会社)

D. 考察

我が国では、放射性核種による体内被ばく(汚染)の治療薬として承認された医薬品はなかったが、平成22年にPBが承認された。ヨウ素剤はいまだに効能外使用と指

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。またヨウ素剤は原子力施設を持っている地方自治体のみが備蓄していること、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、解決するべき点が多い。
DTPA に関して超ウラン元素による体内汚染の治療には、1000 mg/day を連続 5 日間静注するのが一般的である。体重を 60 kg とすると 16.7 mg/kg であり毒性には特段の問題はない。

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かったが、PB が初めて承認された。今後はタリウム中毒への使用への考慮が望まれる。一方 DTPA は、承認へと審査が進んでいる。承認が行われた後マーケットが小さい医薬品の場合、国や自治体等が備蓄する体制がないと、取り扱う業者もなくなる。災害やテロリズム対策では、各領域間の連携も希少医薬品の維持には重要である。

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

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

研究分担者 近藤 久禎 国立病院機構災害医療センター

研究要旨 化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。そこで今回、そこで今回、これらを含め、早期投与が有効と考えられる薬剤の災害拠点病院での保有状況について調査し、早期投与の可能性について検証した。その結果、神経剤に対する初動にはアトロピンを中心に対応できるものの、その他のものについては、医療機関に保有されている薬剤で、集団災害に対応できる可能性は低いことが分かった。シアンキットに関しては、現状では集団災害に用いることが現実的ではないこともわかった。

実際の化学テロにおける解毒薬投与体制を確立するためには、今回の調査で明らかにならなかった保有率が低い理由等更なる調査が必要である。

A. 研究目的

化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。

このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。

しかし、早期投与を行うためには、病院においてこれらの薬剤が保有されていることが前提となる。そこで今回、早期投与が有効と考えられる薬剤の災害拠点病院での保有状況について調査し、早期投与の可能性について検証した。

B. 研究方法

災害拠点病院に対して、以下の薬剤について、その保有量をアンケート調査した。

- ・ アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「タナベ」 0.05%
- ・ アトロピン注 0.05% シリンジ 「テルモ」
- ・ PAM 静注 500mg
- ・ セルシン注射液 10mg
- ・ シアノキット
- ・ 亜硝酸アミル
- ・ 亜硝酸ナトリウム（院内製剤）
- ・ デトキソール
- ・ バル注第一
- ・ メタルカプターゼカプセル 100
- ・ ブライアン注
- ・ メチレンブルー（院内製剤）

（倫理面への配慮）

本研究においては特定の個人、実験動物などを

対象とした研究は行わないため倫理的問題を生じることが少ないと考えられる。しかし、研究の過程において各機関、それに所属する職員等の関与が生じる可能性があるため、人権擁護上十分配慮すると共に、必要であれば対象者に対する説明と理解を得るように努める。

C. 研究結果

1. アンケートの回収

24 府県（51%）、291 施設（48%）から回収が得られた。291 施設のうち、救命救急センターは 77 施設であった。

2. 拮抗剤の保有の有無について

災害拠点病院における拮抗剤の保有状況について、表 1、図 1 に示す。

シアンキットを保有している災害拠点病院は、わずか 6%にとどまった。また、亜硝酸ナトリウムやメチレンブルーなどの院内製剤の備蓄も低い率であった。

表 1：災害拠点病院における拮抗剤の保有状況

	ア ト ロ ピ ン	ア ト ロ ピ ン シ リ ン ジ	P ・ ・	シ ア ・ ・ キ ッ ト	・ ・ ・ ア ・ ・	・ ・ ・ ト リ ・ ・	・ ・ ・ ・ ・	・ ・ ・ ・ ・	・ ・ ・ ・ ア ン	・ ・ ・ ・ ・ ン
・ ・ ・
・ ・ ・ ン

を中心に対応できるものの、その他のものについては、医療機関に保有されている薬剤で、集団災害に対応できる可能性は低いことが分かった。シアノキットに関しては、現状では集団災害に用いることが現実的ではない。

実際の化学テロにおける解毒薬投与体制を確立するためには、今回の調査で明らかにならなかった保有率が低い理由等更なる調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

近藤久禎ら，化学テロ対応における解毒剤の早期投与についての検討．第 32 回日本中毒学会総会・学術集会，2010.7．倉敷市

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

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
平成 22 年度分担研究報告書

ボツリヌス抗毒素、トキソイドの諸外国の開発・研究状況
及び抗毒素備蓄案とその検討に関する研究

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 諸熊一則 一般財団法人 化学及血清療法研究所
研究協力者 高橋元秀 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨

米国では、ヒト型モノクローナル抗体によるボツリヌス抗毒素や、遺伝子組換え型トキソイドの開発が行われていて、医薬品としての承認実用化をめざしている。一方、日本ではこのような動きはない。日米間では、ボツリヌスについてバイオテロ脅威の位置づけや患者発生数などに状況の違がある。しかし、日本でバイオテロ対策に特化したボツリヌス抗毒素、トキソイドの備蓄案を考えるのであれば、短期的には既存のウマ抗毒素の増産とホルマリン不活化による従来型のトキソイドを調達する方策が現実的な対策の一つと考えられる。一方、基礎研究としてのヒト型モノクローナル抗体抗毒素や組換えトキソイドの研究は、将来的な対策を見据えて十分に行っておく必要がある。

A. 研究目的

ボツリヌス毒素 (BoNT) は自然界でもっとも強力な神経毒素であり、比較的容易に生産できることから、バイオテロに使用されうる物質として警戒されている。ボツリヌス毒素によるバイオテロの対応策としては、1) ボツリヌス抗毒素の備蓄、2) トキソイドワクチンを備蓄するとともに毒素に曝露される危険性の高い者にあらかじめ接種しておくこと、3) 人工呼吸器などの救命機器を整備すること、などが考えられる。本研究では、日本と米国における既存のボツリヌス抗毒素とトキソイドの現状を把握するとともに、米国における新しい抗毒素

とトキソイドの開発状況を調査した。これらに基づき、今後、日本でバイオテロ対策に特化したボツリヌス抗毒素、トキソイドの備蓄を計画する場合に、取りうる方向性を整理した。

B. 研究方法

文献および保健衛生機関の Web サイトを調査しボツリヌス抗毒素、トキソイドの関連情報を収集した。また米国で開催されたボツリヌス専門家の集会、IBRCC 会議 (The Interagency Botulism Research Coordinating Committee、アトランタ、2010 年 11 月 1-5 日)に参加し、各国の政府機関、

大学、企業などの関係者から情報を収集した。日本の抗毒素およびトキソイド備蓄案を検討するために、これらの調達にかかる費用の大きな概算は国有抗毒素の製造元である、一般財団法人 化学及血清療法研究所（以下、化血研）に依頼した。

C. 研究結果

1. 日本と米国における既存のボツリヌス抗毒素、トキソイドの現状把握

日本では、ボツリヌス症治療用のウマ抗毒素は、E型単独とABEF型混合の2つの製剤が生産されている。すべて国有抗毒素として管理されており、市場流通はない。以前は千葉県血清研究所で生産されていたが、同所の閉所により、現在は化血研に製造が委託されている。国有品の正確な在庫数は非公開だが、有効期限は10年であり、E型は300本/5年、ABEF型は200本/5年程度調達されてきたことを考えると、それぞれ数百本程度の備蓄残数があると考えられる。これらは日本国内9カ所の施設に保管され、患者発生時に医療、行政機関の要請によって交付されることになっている（表1）。一方、トキソイドは、昨年度の報告書にも記したが、2008年度に厚生労働科研費、抗毒素研究班の活動によって製造されたABEF型の混合トキソイドが約700本存在する（国立感染症研究所（以下感染研）などに保管）。使用目的は研究者やボツリヌス毒素を扱う作業員の安全対策である。これは未承認薬なので接種は希望者の自己責任となる（毒素をホルマリンで不活化した従来型のトキソイドで、大阪府立大、感染研および化血研の研究者が設立した研究班で製造され、感染研で有効性試験、破傷風ワ

クチンの試験項目に基づいた安全性試験を実施している）。

一方、米国のボツリヌス抗毒素およびトキソイドは、米国疾病防疫センター（CDC）が管理、交付を行っている。ウマ抗毒素はE型単独と、AB型混合の製剤があり、Aventis Pasteur社で生産されたものが使用されている。AB型の混合抗毒素は承認薬で、E型単独は承認検討中になっている。また、トキソイドは、ABCDE、5価混合型（ホルマリン不活化型）のものを保有しているが、日本と同様、未承認薬で、おもに研究者向けの使用用途である

（<http://www.cdc.gov/ncidod/srp/drugs/formulary.html>）。このABCDE混合型トキソイドの由来や性質などについては昨年度の報告書に記載した。CDCが管理している抗毒素とトキソイドの備蓄量は未公開である。

また、米国では乳児ボツリヌス症の治療を目的としたヒト抗ボツリヌス免疫グロブリン製剤も、近年製造され承認されている（製剤名：BabyBIG[®]）。これは上述のABCDE混合型トキソイドを接種したボランティアの血清を精製し、免疫グロブリン製剤にしたもので、AとB型による乳児ボツリヌス症に適用される。乳児にウマ抗毒素を投与するのは好ましくないため、ヒト血清由来の製剤として開発された。米国では年間100例程度のボツリヌス症が発生しているが、そのうち7～8割は乳児ボツリヌス症なので、このような製剤の需要があった。しかし、十分な安全配慮はなされていると思われるが、血液製剤を乳児に投与することには、未知のウイルス混入などの不安が少し残る。BabyBIG[®]はカリフォルニア州の衛生局が管理、交付を行っている

(<http://www.infantbotulism.org/general/babybig.php>)。日本からも医師が個人輸入の形で購入することが可能だが、価格が1本40,000USドルと非常に高額な製剤である。

2. 米国における新型の抗毒素、トキソイドの開発状況

昨年度も報告したように、日本に比べて米国ではバイオテロリズムに対する危機意識が高く、公衆衛生や国防予算から高額な研究費がボツリヌス対策にも投入されている。抗毒素に関してはヒト型のモノクローナル抗体によるボツリヌス抗毒素の承認薬化が目標にあげられている。米 NIH の構成組織である、NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) は XOMA 社 (<http://www.xoma.com/>) と契約を結び、その開発を行っている。NIAID からは、これまで1億 US ドル近い開発費が投入されている。現時点の情報では、すでに A、B、E 型のボツリヌス毒素の中和に有効なモノクローナル抗体が複数クローン得られてきている。モノクロー抗体1クローンでは毒素の完全中和は起こりにくいため、1つの毒素型に対して3クローン程度のモノクロー抗体を混合して使用する方法がとられている。XOMA 社の XOMA 3AB と称する製剤候補品はモノクロー3種が混合されており、A 型のボツリヌス毒素を完全に中和できるとしている。現在、前臨床段階にあるようだが、近いうちに臨床試験が行われるものと思われる。また同様に NIAID から研究費を得て、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)の James Marks 教授の研究室では C、D 型ボツリヌス毒素に対するヒト型組換えモノクローナル抗体の開発が行われ

ていた

(http://anesthesia.ucsf.edu/extranet/research/profile_marksj.php)。

XOMA 社や UCSF で開発されているようなヒト型モノクローナル抗体によるボツリヌス抗毒素製剤が実用化してくれば、ウマ抗毒素よりも副作用が少なく、乳児などにも投与できる製剤になると考えられる。また、ウマを使わず細胞培養で大量生産することによって、コスト的にも有利になる可能性がある。

トキソイドについては、遺伝子組換え型トキソイドの開発が進んできている。組換え型トキソイドは国防省と DynPort Vaccine 社との契約で開発が進められている。開発中の製品名は rBV A/B という名称で、A と B の2価型のトキソイドである。もともとは米陸軍感染症医学研究所 (U.S. Army Medical Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID)) で基礎研究が行われたもので、A と B 型のボツリヌス毒素の C 末端側を遺伝子組換えによって生産したものである。遺伝子組換えの宿主には酵母の一種 *Pichia pastoris* が使われている。米国では、ABCDE 混合トキソイドを、このような組換えワクチンに置き換えていく方針と思われる。開発中の rBV A/B は、現在フェーズ II の臨床試験が進められており、国防省の計画では2016年にFDAの承認取得、2017年には軍で兵士に使用することをめざしている。

3. 抗毒素、トキソイドの備蓄整備と開発に必要な費用概算

日本のバイオテロ対策としてボツリヌス抗毒素とトキソイドの備蓄を考える上で、

その計画立案の判断材料の一つとするため、これらの調達費用を概算した。バイオテロ対策として立案する場合、備蓄数をどの程度に設定するかは、根拠のあるデータに基づいた議論が必要であるが、ここでは一つのモデルとして1,000 および 10,000 本（または 1,000 および 10,000 ドーズ）を調達する場合を仮設定して試算した。

1) 抗毒素の調達費用概算

抗毒素は現行国有品としての ABEF 混合型の調達費を計算した。国有品 ABEF 混合型抗毒素の単価は 1 本約 64 万円であり、1,000 本で総額約 6.4 億円、10,000 本では約 60 億円の調達費用となる。抗毒素の原料はウマ血清であるため、ロット・サイズが大きくなっても、ウマの費用は固定的であり、製剤費用はそれ程安くはならない。抗毒素は 1 人の患者に通常 1 本を投与する。

2) トキソイドの調達費用概算

上述の ABEF 型のトキソイド（2008 年厚労科研費研究班）と同様なものを調達することを前提に費用を概算した。2 ドーズ/1 バイアル（1 ドーズ＝0.5ml）の剤型で調製した場合、1,000 ドーズ/ロット生産した場合は 1 ドーズあたり約 10,000 円、10,000 ドーズ/ロットの場合は 1 ドーズあたり約 7,000 円の概算になった。よって 1,000 ドーズの調達費は約 1,000 万円、10,000 ドーズの調達費は約 7,000 万円となった。この費用概算にあたっては、上述の研究班で調達したトキソイドが未承認薬であることから、今回のトキソイドも未承認薬として調達する場合の費用を算出している。したがって、この費用には認可承認を受けるための開発費用等は含まれていない。承認薬としてのトキソイドの備蓄を目指すのであれば、更

にコストの増大が予想される。

3) 組換え抗毒素の自国開発

遺伝子組換え型のボツリヌストキソイドを開発することは、技術的には難しいことではない。しかし、医薬品として承認されるレベルまで開発するには、膨大な作業量と資金が必要になる。よほど深刻な必要性がない限り、先行している米国に追従して、日本が独自の組換えトキソイドを開発するのは現実的ではないと考える。

一方、研究室レベルでの基礎研究としては、遺伝子組換えによってトキソイド候補となる分子の検討を行う価値は高いと考える。トキソイド候補分子の選定さえできていけば、不測の事態でも次の製剤化のステップに容易に進むことができる。基礎研究的な検討であれば、比較的少人数の研究者によって 2～3 年程度の期間で、かなりの成果が期待できる。必要な資金も数百万円から数千万円程度と予想される。ボツリヌス毒素には A～G 型の 7 種類の血清型があり、それぞれの型にサブタイプも見つかっている（現時点で A と B 型ではそれぞれ 5 種類のサブタイプがある）。組換えトキソイドの基礎研究で特に期待したい成果は、これらのサブタイプのうち、どのタイプのどの部分を遺伝子組換えで生産すれば、より有効なトキソイド分子が生産できるかという問いに答えることである。また、トキソイド分子を効率よく生産できる宿主や発現系の検討も重要である。

D. 考察

米国ではバイオテロへの警戒意識が高いことに加えて、ボツリヌス症の患者が年間 100 名程度発生しているという状況がある。

新しいヒト型抗毒素や組換えトキシノイドの開発に高額な費用を投じことにも理解が得られやすい。将来的にはヒト型抗毒素や組換えトキシノイドにバイオテロ対策や軍事利用を担わせるとともに、ボツリヌス症の治療予防に利用しようとする方向性が見える。一方日本では毎年1-2例程度の乳児ボツリヌス症患者が散発的に発生するが、近年ボツリヌス食中毒の患者はほとんど発生しない状況が続いている。病気としてのボツリヌス症対策は、現状の国有抗毒素の備蓄で十分対応できている。このような状況の日本で、バイオテロ対策に焦点をあてたボツリヌス抗毒素、トキシノイドの備蓄を考えるのであれば、既存の国有品抗毒素のある程度の増産と、従来型（ホルマリン不活化型）のトキシノイドの準備が現実的な対策の一つと考える。抗毒素はウマを免疫して製造するので、どうしても高額な製剤となる。一方、トキシノイドは抗毒素に比べれば低コストで製造できる。抗毒素は発症者が出た場合のために、ある程度の量は確保しておく必要があるが、むしろトキシノイドの調達に力を入れ、リスクの高い立場の者にあらかじめ拡大接種し、発症しにくい状況を作っておくことも一つの戦略である。トキシノイドは厚労科研費研究班で2008年に製造されたABEF型の混合トキシノイドを基本にすればよいが、バイオテロ対策の観点から改良を加えるなら、CDG型のトキシノイドも加えてA-Gのすべての型が入った7価型のトキシノイドを作製する方策も考えられる。そうすることで、既知のすべての毒素型への対応が可能となる。実際、米国で開発されている組換えトキシノイドrBV A/BはAとB型のみトキシノイドであり、どの型の

毒素が使われるか予期できないバイオテロの対策用としては片手落ちの感がある。もちろん、今後、他の毒素型の組換えトキシノイドも順次開発されてくることは十分予想できる。

もし、日本である程度の量のトキシノイドを調達し、それを利用する方向性を選ぶのであれば、ホルマリン不活化 ABCDEFG トキシノイドを承認薬のレベルまで開発するのも一つの方法である。承認薬になれば、研究者など限られた者が自己責任で使用用途だけではなく、自衛官や警察官の一部など、バイオテロ対策に関わる者に拡大して接種しやすくなる。

現在の日本のボツリヌスの状況を考えると、米国のようにヒト型モノクローナル抗血清や遺伝子組換えトキシノイドを承認薬になるまで開発するのは、費用対効果がアンバランスであると考えられる。しかし、今後の不測の事態に備えて、研究室の基礎研究レベルで、ヒト型モノクロー抗体抗毒素や組換えトキシノイドの研究を十分行っておく必要がある。これを怠れば、将来、新しい抗毒素やトキシノイドを承認薬として持つ米国と、科学技術的にもバイオテロ対策においても益々大きな開きが生じることになる。

E. 結論

ボツリヌス毒素によるバイオテロを深刻に警戒し、その対策として、抗毒素やトキシノイドの備蓄を検討するのであれば、日本が短期間でとれる現実的方策は、既存の国有抗毒素をある程度増産しておくことと、ホルマリン不活化トキシノイドの調達を計画し、その改良や承認薬化を検討することである。しかし、将来の不測の事態に備えて、