

基礎研究としてのヒト型モノクローナル抗体抗毒素や遺伝子組換え型トキソイドの研究は十分に推奨、支援していく必要がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告における項目)

G. 研究発表

G.1. 論文発表

なし

G.2. 学会発表

Kenri, T., Yamamoto A., Iwaki, M., Komiya, T., Saito, T., Takeuchi T. and Takahashi, M. Genetic characterization of *Clostridium botulinum* type A(B) strains isolated from infant and food-borne botulism cases in Japan. 47 th Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 1-5, 2010, Atlanta, GA, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表1 国有ワクチン・抗毒素の保管連絡先

平成22年4月1日現在

保管場所	住所	電話	FAX
(株)ほくやく	〒063-0830 北海道札幌市西区発寒10条3-1-1	011-665-0989	011-671-0989
(株)ハイタルネット	〒981-1298 宮城県名取市下余田字鹿島10	022-384-1119	022-384-3594
テンカ生研(株)	〒959-1834 新潟県五泉市木越字鏡田1359-1 物流センター	0250-42-0712	0250-43-8811
(学)北里研究所	〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-111	048-593-3939	048-593-3850
(財)阪大微生物病研究会 (大阪)	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1	06-6877-4804	06-6876-1984
(財)阪大微生物病研究会 (観音寺)	〒768-0061 香川県観音寺市八幡町2-9-41	0875-25-4171	0875-25-4830
武田薬品工業(株)	〒743-8502 山口県光市大字光井字武田4720	0833-71-5511	0833-71-5513 0833-71-5665 (夜間・休日)
(財)化学及血清療法研究所	〒860-8568 熊本県熊本市大窪1-6-1	096-345-6500	096-344-9269
(株)琉薬	〒901-2686 沖縄県浦添市牧港5-6-5	098-878-3314	098-878-1199

国有ワクチン・抗毒素 保管品目
乾燥カスエソウマ抗毒素
乾燥シフテリアウマ 抗毒素
乾燥組織培養不活化狂犬病 ワクチン
乾燥ホツリヌスウマ 抗毒素(ABEF型)
乾燥ホツリヌスウマ 抗毒素(E型)

厚生労働科学研究費補助金（健康危機管理・テロリズム対策システム研究分野）

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－

研究分担者 西條政幸

国立感染症研究所ウイルス第1部・部長

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。Siga Technologies 社 (4575 SW Research Way Suite 230, Corvallis, OR 97333, United States) により開発されたラッサ熱や南米出血熱に対する新規抗ウイルス薬 (ST-193) について調査した。また、現時点での天然痘やウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬やワクチン開発に関する現況をまとめた。バイオテロ対策として開発されつつある抗ウイルス薬やワクチンはバイオテロ対策のためでなく、これらの病原性の高いウイルス性疾患の治療や予防に応用される可能性がある。

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いわゆる天然痘やエボラウイルスなどによるウイルス性出血熱は、致死率の高い感染症をヒトに引き起こす。天然痘はすでに地球上から根絶されているが、エボラウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス、フニンウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどによるウイルス性出血熱はそれぞれの地域（流行地）で流行が続いている。

しかし、近年痘瘡ウイルスや出血熱ウイルスが生物兵器として用いられる危険性が指摘され、それに対する備えが必要と考

えられている。米国においてバイオテロ対策として近年開発された抗アレナウイルス薬の研究成果と天然痘やウイルス性出血熱に対する治療・予防における現状をまとめた。

B. 研究方法

1) 新規抗アレナウイルス薬.

Siga Technologies 社により開発された抗アレナウイルス（ラッサ熱や南米出血熱の原因ウイルスが属する）薬、ST-193 に関する学術論文（J Virol 82:10768-75, 2008. J Virol 82:10932-9, 2008 をまとめ、その内容を精査し、ST-193 のラッサ熱に対

する治療薬としての有用性を評価した。

- 2) 天然痘やウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬やワクチン開発に関する現況

天然痘やウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬やワクチン開発に関する現況をまとめた。

C. 研究結果

- 1) 抗ウイルス薬開発のためのフレーム

Siga Technologies 社に代表される新興企業が米国バイオテロリズム対策により天然痘の病原体である痘瘡ウイルスや天然痘ワクチンであるワクチニアウイルス、出血熱ウイルスに対する抗ウイルス薬の開発の基本フレームをまとめた (Antiviral Res 77:1-5, 2008) (図1)。

- 2) Siga Technologies 社で開発された抗アレナウイルス薬

同社により、バイオテロ対策のために近年開発された新規抗アレナウイルス薬の性質をまとめた。短時間にかつ、自動制御下で、非常に多くの化学物質の中で抗アレナウイルス活性を有する化学物質を同定するためのハイスループットスクリーニング法を用いて、これらの薬剤が選択された。

- 3) 天然痘やウイルス性出血熱に対する治療薬やワクチン開発における現状

天然痘やウイルス性出血熱に対する治療薬やワクチン開発における現状

をまとめた (表 2)。現状では、天然痘や天然痘ワクチンの副作用であるワクチニアウイルス感染症に対しては、シドフォビルが有望な薬剤であるが、St-246 も極めて有望な薬剤であることが明らかになりつつある。マールブルグ出血熱に対するVSV-MARV-GP シュードタイプワクチンは、霊長類において感染後投与でも、効果が認められることが明らかにされている。

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。

この薬剤に加えて、新たにラッサ熱や南米出血熱の原因ウイルスであるアレナウイルスに効果のある薬剤が、Siga Technologies 社から開発された。これらの薬剤の開発には、図1に示す国家の危機管理のための政策の中でなされている。新規抗アレナウイルスの臨床効果に関するデータはこれから明らかにされてくると考えられる。これらの薬剤の作用機序も明らかにされている。その効果についてはさらなる研究を要し、臨床応用においてはまだまだハードルが高いものと考えられる。

天然痘やウイルス性出血熱に対する治療や予防において、バイオテロ対策の一環

としてなされている研究により、現在流行しているこれらのウイルス性出血熱に対する予防や治療法の開発により多くの新知見が蓄積されつつある。バイオテロ対策の一環としてなされている研究は、致死率の高いこれらの感染症対策に貢献していると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama, E., Yokoyama, A., Miyamoto, H., Igarashi, M., Kishida, N., Matuno, K., Marzi, A., Feldmann, H., Ito, K., Saijo, M., Takada, A.: Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of filovirus species-specific antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology* 17:1723-1728, 2010

2. 学会発表

- 1) 木下一美, 酒井宏治, 永田典代, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 中道一生, 森川茂, 倉根一郎, 西條政幸. リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス核蛋白の単クローン抗体を用いた診断法の開発. 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島(2010.11)
- 2) 伊波興一朗, 中内美奈, 谷口怜, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 西條政幸, 倉

根一郎, 森川茂. アルゼンチン出血熱の実験室診断法の患者血清を用いた評価. 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島(2010.11)

- 3) 西條政幸, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 倉根一郎, 森川茂. 3分節RNAの塩基配列に基づく中国新疆ウイグル自治区におけるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスの分子疫学と進化. 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島(2010.11)

- 4) Saijo, M., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I., Morikawa, S. Evolutional events of Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in Xinjinag, China, assessed with 3 segmented RNA genes. 44th US-Japan Cooperative Medical Science, Viral Diseases Panel Meeting, Sapporo, Japan (2010.06)

- 5) Saijo, M. Molecular epidemiology on Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections based on the 3 segmented RNA genes. BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010, Busan, Korea (2010.07)

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

表 1. Siga Technologies 社で開発された新規抗アレナウイルス薬の構造および作用機序

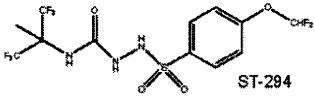
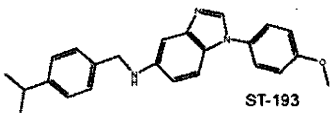
新規抗アレナウイルス薬	構造	抗ウイルス活性機序
ST-294		<ul style="list-style-type: none"> ● Stable Signal peptide (SSP) と GP2 の結合阻害によるウイルスの細胞膜融合阻止 ● 低 pH 条件における膜蛋白前駆体 (GPC) からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害
ST-193		<ul style="list-style-type: none"> ● アレナウイルスの GP2 に結合することによるウイルスの細胞膜融合の阻害 ● 低 pH 条件における膜蛋白前駆体 (GPC) からの G1 receptor-binding subunit の解離阻害

表 2. 天然痘およびウイルス性出血熱の治療およびワクチンによる予防に関する現状

病原体	既存の抗ウイルス薬	新規抗ウイルス薬	ワクチン
痘瘡ウイルス	シドフォビル	ST-246 *	LC16m8 (日本) MVA (米国)
エボラウイルス	なし	なし	VSV-EBOV-GP シュードタイプ*
マールブルグウイルス	なし	なし	VSV-MARV-GP シュードタイプ*
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	リバビリン	なし	なし
ラッサ熱	リバビリン	ST-193 *	なし
南米出血熱	リバビリン	ST-193 *, ST-294 *	Candid #1

* : 臨床応用が有望で、かつ、開発段階にある薬品 (ワクチン)

開発費の支援

協力機関・契約先機関

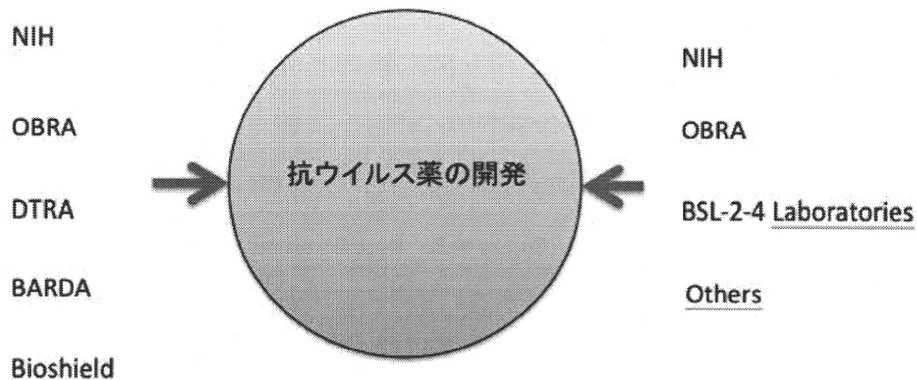


図 1. 米国におけるバイオテロ病原体に対する抗ウイルス薬開発のためのフレーム。
NIH: National Institute of Health, OBRA: Office of Biodefence Research Affaire, DTRA:
Defense Threat Reduction Agency, BARDA: Biomedical Advanced Research and
Development Authority, BSL: Biosafety Level.

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

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：
対テロ対抗医薬品の供給と医薬品承認の制度設計に関する研究

研究分担者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究協力者 漆原 尚巳 京都大学大学院医学研究科・助教

研究要旨

米国 EUA の事例および IND 制度の概観を調査した。また、日本における医薬品開発にかかる臨床試験の制度との比較から、今後の方針を考察した。

A. 研究目的

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日に連邦政府食品医薬品庁 (Food and Drug Administration; 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、米国におけるEUAの実際の事例および、通常の医薬品、生物製剤の臨床試験にかかるIND制度を調査した。一方、日本における特例承認と、通常の臨床試験の制度について調査し、今後の日本の取るべき方向について検討を行った。

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年のバイオシールド計画 (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び感染への対応を行うため、一定の条件下で重要な診断/治療手段の使用を可能とするものであ

る。緊急事態の確定/宣言に伴い、FDA はこの EUA の権限により、入手データを評価した上で、一定の基準を満たした場合には、未承認/未認可医療用製品の使用や、未承認/未認可の用途による既承認/既認可の医療用製品の使用を、許可することができる。この権限は、緊急事態宣言の終結または FDA による許可の撤回により無効となる

(EUA の実施手順)

Step 1: Determination of an Emergency 緊急事態の確定

1. Public Health Service (PHS) Act 319 条に基づく、HHS 長官による、公衆衛生上の緊急事態の確定

2. DHS (Department of Homeland Security 国土安全保障省)長官による、国内緊急事態の確定

3. 国防長官(Secretary of Defense)による、軍事上の緊急事態の確定

この確定は、HHS 長官が緊急事態はもはや存在しないと確定するか、90 日後のどちらか早い時期に終結する。

しかし、同様のまたは追加の事実に基づき、更新されることがある。

Step 2: Declaration of an Emergency 緊急事態の宣言

上記の 3 つの確定がなされると、HHS 長官は、EUA を正当化する緊急事態宣言を行う。

この宣言では、“Specified agent”についての確定や、緊急使用許可を受ける製品についても言及される。

この宣言は、HHS 長官が、DHS 長官や国防長官との協議により、非常事態の確定において述べられた

状況が存在しなくなったと確定するか、1年後かはいずれか早い時期に終結する。しかし、1年間もしくは

その状況が存在しなくなるまでのどちらか早い時期まで、宣言は更新される。更新の回数に制限はない。

Step 3: Issuance of the EUA EUA(緊急時使用許可)の実施

必要な確定、宣言がなされると、HHS 長官から権限を委任された FDA 長官(FDA Commissioner)は、一定の法定基準を

満たすことを条件として、EUA を実施する。EUA 実施の際、FDA 長官は、まず最初に、NIH 所長(Director of the National

Institutes of Health)、および CDC 所長(Director of the Centers for Disease Control and Prevention 米国疾病管理予防

センター所長)と緊急事態の状況を鑑みて、適切さ、実現性について協議する。

FDA 長官は EUA 実施にあたり、以下の結論をくださなければならない。

1. 当該”specialized agent”が深刻または生命を脅かす疾患または病状を引き起こす可能性があること。

2. 入手可能な科学的エビデンスの全体に基づくと、以下だと考えることが妥当であること。

(a) 当該製品が当該疾患または病状の診断、治療、分析に有効であるといってもよい。

(b) 製品の既知および潜在的なベネフィットが、既知および潜在的な有害リスクを上回っている。

3. 当該疾患または病状の診断、予防、治療を行う、入手可能で承認された適切な代替品がこの製品の他に存在しない。

C-2. FDA におけるインフルエンザ関連の EUA の実例について

FDA は、2009 年 4 月下旬～5 月初め、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について、4つの EUA (緊急時使用許可) の実施を通知した。このうち3つの EUA により、公衆衛生/医療関係者は、2009 H1N1 インフルエンザの治療と予防のために2種の FDA 承認医薬品 [‘Relenza’]、[‘Tamiflu’] を、またウイルス感染診断用に rRT-PCR 検査方法を緊急時使用することが許可された。4つ目の EUA により、“N95 respirators”などの個人用呼吸保護具の緊急時使用が許可された。EUA の権限の下に、[‘Relenza’]、[‘Tamiflu’] とも、添付文書 (通常は各処方薬に適用される) に従わない形で、緊急時使用に関する情報を添えて大規模な集団に配布することができる。またこれらの医薬品は、関連する州/地方の法律や公衆衛生上の緊急時対応に沿う形で、保健当局やボランティアを含む幅広い医療従事者によって配布することができる。

C-3. 米国 IND 制度と医薬品の開発環境

米国では、全ての未承認医薬品・医療機器に関する臨床研究の実施に先立ち、医薬品・バイオテクノロジー医薬品における Investigational New Drug (IND) 制度に基づき、その申請元 (スポンサー) が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDA に全例申請をし、科学的審査に基づく臨床試験開始の認可を受ける必要がある。つまり、日本における製造販売業の規制を行う目的の薬事法に基づいた治験届制度とは異なり、国民の健康の保護を第一の目標としている the Federal Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) act および Public Health Service (PHS) act を根拠法とする FDA が、臨床試験の開始が許可され開発段階が第 I

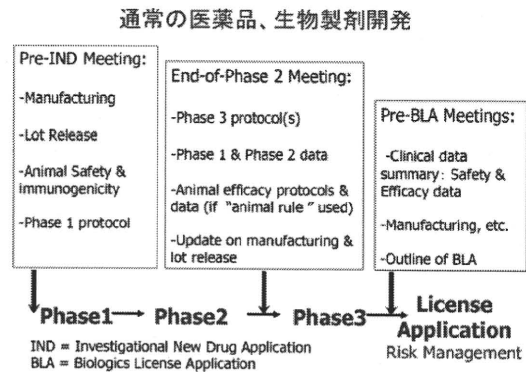
相臨床試験から、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験と進行し、最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで、臨床試験のスポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスをを行い、営利企業のみならず大学等研究機関と二人三脚で医薬品開発を行っているという特徴がある。

また、1980 年の the Bayh-Dole University and Small Business Act (通称バイ・ドール法) の成立により、国税を源泉とし National Institutes of Health (NIH) から配分される公的な研究費を用いた研究成果であっても、製薬企業などに研究成果、知的財産を移転し、その後の開発を引き継いで結果として利潤を上げることが可能となった。そのために、大学等研究機関は、開発した医薬品などの適切なコンセプト実証 (proof of concept) を目的としたスピノフしたベンチャー企業を設立し、製薬企業への特許・開発権の譲渡に向けたデータ整備や初期の開発 (臨床試験における第 I 相臨床試験、最初の第 II 相臨床試験など) を手掛けるようになった。その結果として、1980 年代以降非常に多くのバイオ (創薬) ベンチャー企業が設立された。大学等研究機関やベンチャー企業からの臨床研究の申請数が激増し、FDA は連邦政府からの連邦税配分のみでは審査官数や体制を維持し難くなったために、Prescription Drug User Fee act (PDUFA) 法、Medical Device User Fee act (MDUDA) 法等のいわゆるユーザーフィー法を導入し、受益者負担の原則で製薬企業は臨床試験の審査手数料を負担することになった。FDA の審査能力を維持するために必要な審査官の数から人件費を計算し、それを企業の審査手数料として設定することにしたのである。ただし、産業振興の観点から、中小企業 (ベンチャー企業) からの申請手数料にはディスカウント料金を設定し、大学等研究機関か

らの申請手数料は無料とした。これによって、FDAは国民の健康を科学的審査によって保護するという大目標と、円滑な医薬産業振興のための制度設計を両立させることに成功した。すなわち、IND 制度、IDE 制度の本質とは、本邦のように治験と「臨床研究」の分け隔てなく規制当局 (FDA) が一元的に審査をすることによって、大学であっても GCP 下でおこなわれる臨床試験のデータが国内外規制当局における承認に使用可能となることとなり、また、大学等研究機関は、研究開発の早期から FDA からの薬事的支援を受けることができる、そのために必要不可欠な科学的データを無駄なく取得して製薬企業へと開発を引き継ぐことが出来ることにある。もちろん、大学等研究機関にとっても、製薬企業が当該医薬品を上市したのちにライセンス収入を受けることが出来るという大きなメリットがある。

米国における未承認医薬品の臨床研究の倫理的及び科学的水準の確保と薬事承認に関する規制については、1950 年代のサリドマイド禍への対応として、今日の IND 申請制度の基盤となる FD&C Act の改正 (Kefauver-Harris amendment) が 1962 年に行われた。その後、1987 年 3 月に公布された Code of Federal Regulations Title 21, PART 312 Investigational New Drug Application により現行 IND 申請制度の確立をみた。IND 申請制度 (以下図) とは、未承認薬に関する臨床研究を実施する目的での米国内の未承認薬物の流通制限の免除に関する制度であり、その際には FD&C Act にて規定される Investigational New Drug に関する法的要件を満たす必要がある。これにより米国で実施する未承認薬に関する全ての臨床研究においては、その規制官庁である FDA への届け出と継続的な年次定期報告制度による研究進行の監督、倫理的及び科学

的基準を確保した実施を義務付けた。さらに、米国における新薬の承認申請 New Drug Application においては、IND 申請制度に基づき実施された臨床試験の IND 申請番号が示され、その経緯が審査過程で参照される。



なお、IND 制度と EUA 制度の比較は以下の図の通りである。

EUA (Emergency Use Authorization 緊急時使用許可)、IND (Investigational New Drug Application)、EIND (Emergency Investigational New Drug Application)、及びFDA承認処方案に関する法定基準				
	EUA一輪 (及びペラミビルに関して)	EIND	IND	FDA承認処方案
アクセス	広い、もしくはEUAのレターに依り限定される (ペラミビル: 重篤な入院患者)	重篤な疾患を持つ、または明確に命に関わる疾患をもつ 単一の患者	臨床試験または治験用新薬利用範囲拡大制度に限定される	処方による
使用	EUAの条件に従う (ペラミビル: 病院での静脈投与)	単一の患者に限定される	臨床試験または治験用新薬利用範囲拡大制度に限定される	ラベリングと医療従事者に従う
有効性に関する必要条件	入手可能な、適切で十分に管理された臨床試験結果を含む科学的エビデンスの全容に基づき、有効性と安全性の両方が妥当であること	使用目的が合理的で、使用のリスクが、疾患のリスクを上回ってはならない	有効性情報は要求されないが、動物実験による安全性情報が必要	適切で十分に管理された臨床試験に基づいた実質的なエビデンス
処方者による安全性報告	EUAの条件に従う (ペラミビル: 必須)	IND規制に従い要求される	IND規制に従い要求される	Med Watchでの自由意志による報告
インフォームドコンセント	不要	必要	必要	不要
制度化した審査委員会の承認	不要	免除されるが、5日以内に施設の審査委員会に報告しなければならない	必要	不要

C-4. 日本における特例承認

厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部 事務局による説明としては、海外で承認された医薬品 (今回の場合はワクチン) について、

- ① わが国で疾病のまん延その他の健康被害の拡大防止のため緊急に輸入する必要がある、

この医薬品の使用以外に適当な方法がない場合、

② わが国と同等の水準の承認制度のある国で販売などが認められている医薬品であることを前提として、通常の承認の手続き・要件を一部満たさなくても、承認を与えることができる制度。特例承認であっても、安全性、有効性などの確認をおろそかにするわけではない。

特例承認時まで確認できる国内外の安全性、有効性などのデータを踏まえ、薬事・食品衛生審議会での審議を経て、特例承認を与えるかどうか厚生労働大臣が決定する。

(特例承認)

薬事法第14条の3

第14条の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、次の各号のいずれにも該当する医薬品又は医療機器として政令で定めるものである場合には、厚生労働大臣は、同条第2項、第5項、第6項及び第8項の規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その品目に係る同条の承認を与えることができる。

一 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品又は医療機器であり、かつ、当該医薬品又は医療機器の使用以外に適当な方法がないこと。

二 その用途に関し、外国(医薬品又は医療機器の品質、有効性及び安全性を確保する上で本邦と同等の水準にあると認められる医薬品又は医療機器の製造販売の承認の制度又はこれに相当する制度を有している国として政令で定めるものに限る。)において、販売し、授与し、並びに販売又は授与の目的で貯蔵し、及び陳列することが認められている医薬品又は医療機器であること。

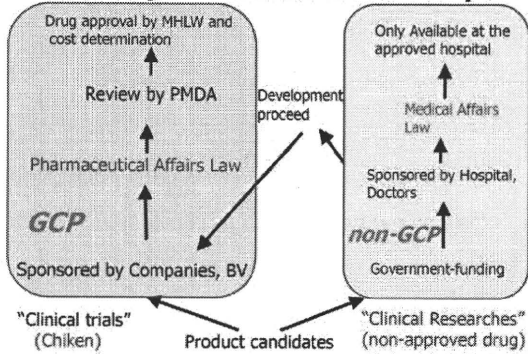
2 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、前項の規定により第14条の承認を受けた者に対して、当該承認に係る品目について、当該品目の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を厚生労働大臣に報告することその他の政令で定める措置を講ずる義務を課することができる。

C-5. 日本における臨床試験制度について

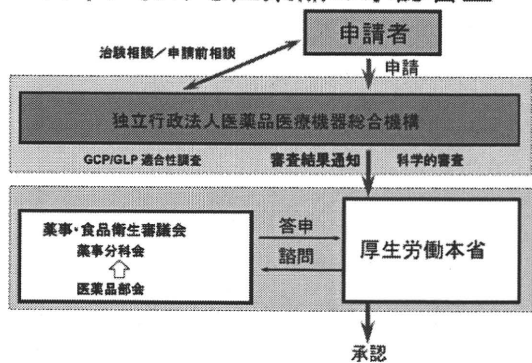
日本における臨床研究を管理する制度としては、薬事法第2条第16項にて規定される未承認医薬品・医療機器に関する治験と、厚生労働省通達による法的義務の伴わない「臨床研究に関する倫理的指針」がある。こういった未承認薬の研究に関する2つの管理制度、治験と「臨床研究」の存在は、研究機関における混乱を引き起こし、また、近年の臨床研究倫理指針の改正によってその差は改善されたものの、被験者保護の程度が異なる、臨床研究はそれを実施する研究機関のみで審査され、その届出制度がないことによる国内統一データベースの不備といった問題を内包する(以下図)。

しかし最大の問題は、「臨床研究」として未承認医薬品・医療機器の臨床試験を実施しても、通常その臨床データは国内外の行政当局からは Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準) に則る科学的データとはみなされず、以後の開発を進めるためには臨床研究での研究内容を治験にて繰り返し実施しなければならないという非効率さにあることがわかった。

Pathways of Clinical Trials in Japan



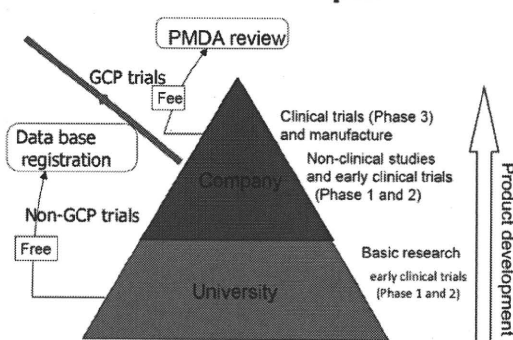
日本における医薬品の承認審査



D. 考察

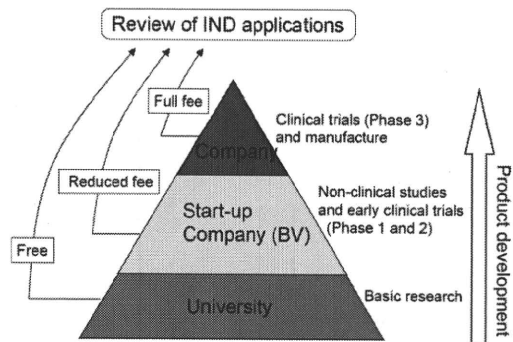
本研究では、日米の医薬品開発にかかる審査、承認の制度について調査した。日本においては、GCP で実施される試験（治験）とそれ以外の「臨床研究」によって規制対応、開発環境が異なるという制度的乖離、さらにベンチャー企業の不在などの問題があることが分かった。

In case of Japan



一方、米国においては、IND 制度によって臨床試験が一元的に管理されることによって、被験者の安全が科学的に守られるだけでなく、バイ・ドール法や PDUFA 法のように経済的なインセンティブで医薬品開発を振興するという仕掛けが存在することもわかった。

In case of the US



さらに、IND 制度による臨床試験を経る通常の医薬品開発には時間がかかるため、対テロ対抗医薬などについては、一年更新の EUA 制度が設置され、すでに実施例もあることがわかった。

E. 結論

日本においても、今後、IND 導入、さらには EUA の検討が必要とされると考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川上 浩司 (編著). 「アカデミアにおけ

- る医薬品開発の戦略」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 10-16, 2010.
2. 川上 浩司 (編著). 「もしもアメリカで臨床開発をおこなうならば: IND制度の利用」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp44-50, 2010.
 3. 漆原 尚巳, 川上 浩司 (編著). 「Post-Marketing Surveillance制度の基礎的知識」 遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 139-147, 2010.
 4. 川上 浩司 (編著). 「臨床研究と医薬品開発」 遺伝子医学MOOK17号 実例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 20-26, 2010.
 5. 漆原 尚巳, 樋之津 史郎, 川上 浩司 (編著). 「非臨床試験を概括する」 遺伝子医学MOOK17号 実例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方. 川上浩司編著, メディカルドゥ社, pp 38-43, 2010.
 6. 川上 浩司. 「当局への申請書作成の留意点 (CMC part)」三極に対応したCMC薬事業務マニュアル集. 技術情報協会, pp90-108, 2010.
 7. 川上 浩司. 「米国における感染症対策とワクチン行政の方針」次世代ワクチンの産業応用技術. 神谷齊監修, シーエムシー出版, pp35-40, 2010.
 8. 川上 浩司. 治験と臨床研究の統一は可能か: シンポジウム開催趣旨説明 (千葉大学、京都大学医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学、慶應義塾大学共同シンポジウム). 臨床医薬, 26 (11) : 800-807, 2010.
 9. 川上 浩司. 医薬品行政とIND制度 (川上浩司監修: 日本版FDAへの道のり). 医学のあゆみ, 237 (9) : 821-825, 2010.
 10. Shinya Numata, Shinobu Oguchi, Yuji Yamamoto, Hiroo Imura, and Koji Kawakami. Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan. *Innovation Management, Policy and Practice*, 12: 330-336, 2010.
 11. Hisashi Urushihara and Koji Kawakami. Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication. *Drug Safety*, 33: 341-352, 2010.
 12. Ryuma Shineha, Masahiro Kawakami, Koji Kawakami, Motohiko Nagata, Takashi Tada, and Kazuto Kato. Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation. *Stem Cell Reviews and Reports*, 6: 1-7, 2010.
2. 学会発表
該当無し
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上浩司	アカデミアにおける医薬品開発の戦略	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	10-16
川上浩司	もしもアメリカで臨床開発をおこなうならば：IND制度の利用	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	44-50
漆原尚巳、川上浩司	Post-Marketing Surveillance 制度の基礎的知識	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	139-147
川上浩司	臨床研究と医薬品開発	川上浩司	事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方	メディカルドゥ社	日本	2010	20-26
漆原尚巳、樋之津史郎、川上浩司	非臨床試験を概括する	川上浩司	事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方	メディカルドゥ社	日本	2010	38-43
川上浩司	当局への申請書作成の留意点 (CMC part)		三極に対応した CMC薬事業務マニュアル集	技術情報協会	日本	2010	99-108
川上浩司	米国における感染症対策とワクチン行政の方針	神谷齊	次世代ワクチンの最新応用技術	シーエムシー出版	日本	2010	35-40

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川上浩司	治験と臨床研究の統一は可能か: シンポジウム開催趣旨説明	臨床医薬	26	800-807	2010
川上浩司	医薬品行政とIND制度	医学のあゆみ	237	821-825	2010
Shinya Numata, Shinobu Oguchi, Yuji Yamamoto, Hiroo Imura, and Koji Kawakami	Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan.	Innovation Management, Policy and Practice	12	330-336	2010
Hisashi Urushihara and Koji Kawakami	Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication.	Drug Safety	33	341-352	2010
Ryuma Shineha, Masahiro Kawakami, Koji Kawakami, Motohiko Nagata, Takashi Tada, and Kazuto Kato	Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation.	Stem Cell Reviews and Reports	6	1-7	2010
Nakayama, E., Yokoyama, A., Miyamoto, H., Igarashi, M., Kishida, N., Matuno, K., Marzi, A., Feldmann, H., Ito, K., Saijo, M., Takada, A.	Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of flavivirus species-specific antibodies.	Clinical and Vaccine Immunology	17	1723-1728	2010

IV. 研究成果の刊行物・別冊

1. アカデミアにおける医薬品開発の戦略

川上 浩司

医薬品の開発にあたっては、製造にかかる GMP、非臨床試験にかかる GLP、そして GCP 上での臨床試験の実施を理解し、また開発の主体をどのようにするかという戦略も必要となる。

Key words

good manufacturing practice (GMP), good laboratory practice (GLP), good clinical practice (GCP), 医薬品規制調和国際会議 (ICH), chemistry, manufacturing, and control (CMC), Investigational New Drug (IND) 制度, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

I. 医薬品開発の仕組み

医薬品開発にかかる安全性や有効性の確立と評価は、前臨床研究、非臨床試験、臨床試験といった研究開発段階、さらに承認、市販（製造販売承認）後の臨床試験や安全性監視を通じて行われている。

市販前の医薬品の開発のためには、製造や物理化学的性状（規格）の設定にかかる good manufacturing practice (GMP)、主として動物における安全性や有効性の評価（非臨床試験という）にかかる good laboratory practice (GLP)、そして人体を対象とした臨床研究を実施するうえでの科学的・倫理的妥当性を担保するための good clinical practice (GCP) といった国際標準の規制が存在している（図①）。イメージとしては、医薬品開発においては、GMP に則って試験物を準備し、GLP に則って非臨床試験を実施し、それらのデータをもとに臨床試験の計画（プロトコル）を作成し、行政当局の判断（臨床試験の認可）の後 GCP に則って臨床試験を実施する、という流れである。GMP はその認定を受けた製造機関のみで可能であり、また GLP もその認定を受けた動物実験施設などでのみ実施が可能である。現状では、国内の大学など研究機関（アカデミア）において GMP や GLP の認定を受けている施設はない。

臨床試験は古典的には、試験物の安全性と認容性、動態を評価するためのフェーズ 1 試験、安全性と有効性のプロファイルを評価するためのフェーズ 2 試験、複数の施