

201134005A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤
(長崎大学熱帯医学研究所)

平成 24 (2012) 年 3 月

平成 23 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	長崎大学熱帯医学研究所
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
	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
	西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
	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
研究協力者	奥村 徹	内閣官房副長官補 (安全保障・危機管理) 付
	諸熊 一則	(財) 化学及血清療法研究所第一製造部

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……………3
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……………13
黒木 由美子
(資料 1) 第 10 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外約検討会議資料
(資料 2) 財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報 解毒剤
ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物
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……………56
近藤 久禎
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……………58
明石 真言
(資料 1) アエントリペンタート静注添付文書
(資料 2) ジトリペンタートカル静注添付文書
(資料 3) ラディオガルダーゼカプセル添付文書
4. ボツリヌス毒素の供給体制およびボツリヌス抗毒素の現状について……………72
見理 剛
5. 科学の二面性 (Dual Use Research in Concern) に関する国際情勢……………78
西條 政幸
6. 米国 EUA 制度と日本における特例承認に関する比較考察……………86
川上 浩司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………93

IV. 研究成果の刊行物・別冊……………97

I. 研究総括報告

厚生労働研究費補助金（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 長崎大学熱帯医学研究所所長

研究要旨 CBRN テロに用いられる恐れのあるハザードを抽出し、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った。生物剤のテロ対抗医薬品の研究開発状況は、特に米国と比べて大きなギャップがあることが問題と考えられた。化学剤、核・放射性物質による健康被害のための主要薬剤は、概ね国内でも承認されギャップが解消されつつあるが、安定供給には国家備蓄などの継続的な購入スキームの形成が不可欠である。また、日本の特例承認は、海外で既承認の医薬品を日本国内で迅速に使用するための措置であり、緊急事態における運用面での懸念を残すものの、改善の方向性が模索されている。テロ対抗医薬品の研究開発においては、二面性を兼ね備える研究（DUR）にも配慮が必要であることが示された。

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 研究担当理事

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

西條 政幸

国立感染症研究所ウイルス第一部・部長

川上 浩司

京都大学大学院医学研究科・教授

A. 研究目的

健康危機事態を想定した際、これに対する医学的対処の事前準備は、被害低減のために不可欠である。本研究は、健康危機事態の中でも、化学剤、生物剤、核爆弾／放射性物質（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。この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・診断機材や人口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なため、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。また、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。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、安全保障のための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。準備すべき医薬品を検討し、これらの質・量・供給を確保するシステムの検討を行う。

B. 研究方法

1. 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

(1) 生物剤対抗医薬品について（竹内・見理）

前年度まで、生物物剤の対抗医薬品の研究開発状況について日英米でのギャップ分析を行った結果、特に米国と比べてギャップがあり、同等品が無いものもあった。このうち、炭疽菌ワクチンについてその必要性を検討した（竹内）。

ボツリヌス毒素に対する対抗医薬品について備蓄の現状や、供給体勢を調査した。米国で毎年開催されているボツリヌス研究諸機関間の調整委員会（IBRCC）の会議に参加し、各国の政府機関、軍、大学などのボツリヌス

専門家から情報を収集した（見理）。

(2) 化学剤対抗医薬品について（黒木・近藤）

化学テロ発生時における急性中毒の治療を行う解毒剤・拮抗剤（以下、解毒剤と略す）についてその国内外の現状を調査し、国内未承認の解毒剤の早期国内承認や開発への要望を提出し、さらに必要な解毒剤の備蓄や供給体制等について検討した。厚生労働省へ開発要望を行った解毒剤の開発状況の調査、および解毒剤資料の作成、諸外国における解毒剤の備蓄状況等の調査を行った（黒木）。

化学テロ対応において解毒剤の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。早期投与を行うためには、現場において実施されることが望ましい。そこで、救急救命士による投与の可能性について検討した（近藤）。

(3) 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の治療薬として日本で必要とされている安定ヨウ素剤、プルシアンブルー（PB）、ジエチレントリアミン5酢酸（DTPA）を選び、現状分析、今後のあり方について検討した。

2. 米国 EUA 制度と日本における特例承認に関する比較考察（川上）

米国における未承認医薬品の緊急時使用許可（EUA）と日本の特例承認制度に関し、その事例検証を含めた比較検討を行った。日米の規制当局の発出した各種行政文書及び関連論文を参照して文献的考察を加えた。

3. 科学の二面性への懸念（Dual Use Research of Concern）に関する研究（西條）

科学研究の成果が、科学の発展に寄与すると同時に、テロリズム等に悪用され社会に不利益な影響を与える可能性を兼ね備えている場合はある。このような研究を、二面性を兼ね備える研究 (Dual Use Research, DUR) という。病原体研究における DUR に相当する研究例を調査した (西條)。

(倫理面への配慮) 本研究では該当しない

C. 研究結果

1. 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

(1) 生物剤対抗医薬品について

生物剤については、国内に同等品がない炭疽菌ワクチンの導入の可能性について検討した。炭疽菌ワクチンについては、暴露前接種と暴露後接種の可能性が想定される。それぞれの可能性と国内確保の可能性を併せて検討したところ、炭疽菌対策のステップとしてはワクチンの優先順位は低く、先にとるべきその他の対策を優先したうえで導入を検討すべきである。

ボツリヌス毒素は、日本に ABEF 型のものがあり、米国に ABCDE 型がある。どちらも承認薬ではなく、研究者を対象とした製剤である。備蓄量も多くはない。米国では遺伝子組換え型の毒素の開発を行っており AB 型の製剤が実用化されつつある。

日本において抗毒素は、国有の希少薬として ABEF 多価型と E 型のウマ抗毒素が備蓄されている。欧米には Aventis Pasteur 社が製造している E 型と AB 型のウマ抗毒素がある。米国では最近 ABCDEFG 型のウマ抗毒素が作られており CDC が使用し始めている。米国には乳児ボツリヌス治療用の抗ボツリヌス

ヒト免疫グロブリン製剤もある。また、米国ではヒト型モノクローナル抗体による抗毒素製剤の開発が進められている。

(2) 化学剤対抗医薬品について

本年度の研究では、厚生労働省へ開発要望を行った 4 種のうちメチレンブルー、プルシアンブルー、フォメピゾール 3 種について医療上の必要性が高いと認められ、国内企業による開発が開始されたことが判明した。日本中毒情報センターではプルシアンブルーの解毒剤資料を新たに作成した。諸外国における解毒剤備蓄状況調査の結果、品目名は把握できたが数量については非公開であり不明であった。化学物質・化学剤対処医薬品について国、都道府県、(高度)救急救命センター等での備蓄および供給体制について提案をまとめた。

(3) 核・放射線対抗医薬品について

当該研究開始時において未承認であった、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。ジエチレントリアミン 5 酢酸 (DTPA) 及びプルシアンブルー (PB) が対象であるが、平成 23 年度は平成 22 年に承認された PB、また平成 23 年度に承認された DTPA に関して承認前及び後の問題点をまとめた。本年 3 月 11 日に起きた東日本大震災による地震と津波は、東京電力 (株) 福島第一原子力発電所を襲い、 ^{134}Cs と ^{137}Cs を含む多量の放射性物質を環境中に放出した。

しかしながら、幸いにして放射性 Cs による体内汚染は軽微であり、作業員・住民とも治療を必要とする方はいなかった。一方では、承認薬ではあるが、効能外使用となる原子力

災害時での安定ヨウ素剤の使用には、投与意思決定体制の不備や誤った理解があり、今後の課題であることも明らかとなった。

2. 米国 EUA 制度と日本における特例承認に関する比較考察

米国の保健社会福祉長官による公衆衛生非常事態宣言がなされると、権限を委任された食品医薬品局 (FDA) 長官は未承認薬もしくは承認薬の未承認適応に関する (EUA) を実施することができる。FDA は、2009 H1N1 インフルエンザへの対処として、複数のインフルエンザ薬および診断検査について EUA を実施し、そのうちの一つは未承認薬の peramivir intravenous injection に対するものであった。本剤は EUA 実施時点で世界のいずれの国においても未承認であり、経口以外の投与経路による抗ウイルス剤の投与が必要と判断される患者への使用が許可された。一方、日本の特例承認は、重大な健康被害が予想される緊急事態において、未承認の医薬品・医療機器に対し、薬事・食品衛生審議会での審議を経て、厚生労働大臣が決定するものである。特例承認の対象となる医薬品は、海外で承認が得られている製品に限られる。2009 年の新型インフルエンザに対する大規模ワクチン接種プログラム実施のために、海外で承認を受けた H1N1 インフルエンザワクチン 2 製品 (アレパンリックス、ノバルティス H1N1 ワクチン) が特例承認された。

3. 科学の二面性への懸念 (Dual Use Research of Concern) に関する研究

The Intersection of Science and Security: A Case Study Approach と題するワークショップが米国 NIH 主催で、2011 年 12 月 9 日

に開催された。そこでは、病原性が極めて高くなり、しかも、ワクチン接種個体 (マウス) に対しても病原性を示す組換えマウス IL-4 発現エクトメリアウイルスを作製した研究 (JVI 73:1205-10, 2001) および人為的に増殖させることのできないコウモリ SARS コロナウイルス様ウイルスの膜蛋白を SARS コロナウイルスの膜蛋白を入れ換えた組換えウイルスを作製し、人為的に増殖させることに成功した研究 (PNAS 105:19944-9, 2008) があげられている。

日本でも、2011 年 8 月に日本学術会議主催で DUR に関連する会議が開催されており、徐々に関心が高まってきている。

D. 考察

炭疽菌対策のステップとしてはワクチンの優先順位は低く、基本的な個人防護装備、迅速な検知体制、被曝露者の検査体制、抗生剤の迅速配布体制 (未承認使用の柔軟な運用、配布方法の柔軟な運用)、治療体制等の対策が重要である。

ボツリヌストキソイドおよび抗毒素は、日本と米国に存在するが、研究者向けやボツリヌス症の治療用であり、バイオテロ対策を特に意識したものではない。ただし、バイオテロの脅威に対する意識は米国の方が格段に高く、遺伝子組換え型のトキソイドやヒト型抗毒素の開発が巨費を投じて進められている。

化学テロに対する解毒剤は国家備蓄体制がなく、現状の課題として国際会議開催時等に充分に対応できない点が明らかになった。米国では、1999 年に始まった米国戦略的薬剤備蓄計画 (35 億ドル規模) が実施されており、解毒剤・拮抗剤、抗菌剤、抗毒素、抗ウイルス剤、ワクチン、医療材料が対象となってい

る。特に CHEM-PACK プログラムは、97%の国民に 30 分以内で化学兵器の神経剤の解毒剤・拮抗剤（アトロピン、プラリドキシム、ジアゼパム）を届けようというコンセプトのプログラムである。日本では、化学テロ対応の解毒剤のうち国内未承認の 3 種が医療上の必要性が高いと評価され、企業開発が開始されたが、放射性物質の内部被爆へ対する解毒剤・希釈剤等や生物剤へ対するワクチン・トキシイド等の備蓄体制に比べ、化学テロ対応の解毒剤の国内承認や国家備蓄体制の整備が遅れている。今後は、危機管理関連の医薬品の国家備蓄、さらに災害時対策医薬品等と同様に都道府県および地域の(高度)救急救命センター等において備蓄し供給できる体制の整備を行うことにより、国際会議開催時のみならず平時から危機管理体制を整える必要があると考える。

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、日本になかったが、平成 22 年に PB が、また平成 23 年には DTPA が承認された。原子力安全委員会は、その必要性を認めている一方、国としてまた地方自治体としても国家備蓄

(National Stockpile) のシステムがないために、販売実績がない。安定ヨウ素剤は原子力施設を持っている地方自治体では備蓄していることもあり、一定の「市場」は確保されている。また安定ヨウ素剤は、本来の効能での使用もゼロではないが、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医療機関や薬局でないと備蓄出来ない等問題を考えると、解決すべき点が残されている。また未だに効能外使用と指定医薬品であること、医師でない者が、診察せずに投与を行うこと等一般配布や備蓄等にはまだ問題が多い。

米国の EUA 制度は、H1N1 インフルエンザ対策で見られたように、全く新規の未承認薬にも適用しうる。一方、日本の特例承認は、日本では未承認であるが、海外で既承認の医薬品を日本国内で迅速に使用するための措置であり、米国 EUA 制度とは根本的に異なるものである。

E. 結論

生物剤では、米国でもまだ未承認ではあるものの、かなりの開発段階に進んだ医薬品が報告されつつある。エボラやマールブルグウイルスにも有望なワクチン候補が出てきている。一部は開発段階であるが、臨床使用された事例もある。今後こういった開発事例を注視しつつ、万が一の際にはこういった医薬品の使用が可能かどうか検討を進めていく必要がある。

日本では米国に比べてボツリヌス症の患者発生が非常に少ないこともあり、米国のような巨費を投じて新型のトキシイドや抗毒素の開発に進むのは、やや合理性に欠ける。しかし、米国で進んでいる新しいトキシイドや抗毒素の開発動向はよく把握しておく必要がある。また、基礎研究レベルで、これらの技術的側面の研究は進めておくべきである。

化学テロ対応に必要な特殊な解毒剤等は、災害対策医薬品等と同様に平時から地域においても準備されている状況が必要であり、わが国の危機管理対策上、国、都道府県、(高度)救急救命センターにおける備蓄および供給体制の確立が必要である。

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日本にはなかったが、PB をはじめ DTPA も承認された。今後は備蓄、「市場」の確保等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。災害のみならず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。

米国 EUA 制度とその適応事例を概括し、日本の特例承認制度及び適用事例を調査したが、それぞれの制度は目的とするところが異なり、米国 EUA は全くの未承認薬も対象としていることがその特徴であった。日本の特例承認は、海外で既承認の医薬品を日本国内で迅速に使用するための措置であり、緊急事態における運用面での懸念を残すものであった。

また、DURC は科学研究における倫理の問題とも関連していると考えられる。その観点を押まえて DURC について、日本においても議論する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kenri T, Horino A, Matsui M, Sasaki Y, Suzuki S, Narita M, Ohya H, Okazaki N, Shibayama K. Complete Genome Sequence of *Mycoplasma pneumoniae* Type 2a Strain 309, Isolated in Japan. (2012) *J Bacteriol.* 194, 1253-1254.
- 2) Oie S, Obayashi A, Yamasaki H, Furukawa H, Kenri T, Takahashi M, Kawamoto K, Makino S. Disinfection methods for spores of *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *C. botulinum* and *C. difficile*. (2011) *Biol Pharm Bull.* 34, 1325-1329.
- 3) Nakane D, Adan-Kubo J, Kenri T, Miyata M. Isolation and characterization of P1 adhesin, a leg protein of the gliding bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. (2011) *J Bacteriol.* 193, 715-722.1
- 4) Kennedy JS, Gurwith M, Dekker C, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Kareem K, Damon I, Perlroth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J Infect Dis* 204:1395-1402, 2011
- 5) Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods* 180:68-74, 2012
- 6) Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Shigeru Morikawa, S. Reston Ebola Virus Antibodies in Bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 17:1559-1560, 2011
- 7) Abe M, Ito N, Sakai K, Kaku Y, Oba M, Nishimura M, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M, Mizutani T. A novel sapelovirus-like virus isolation from wild boar. *Virus Genes* 43:243-248, 2011

- 8) 川上 浩司. 「米国における感染症関連行政とワクチン開発の動向」 ワクチンの開発の市場動向と開発・製造実務集. 技術情報協会, in press, 2011.
 - 9) 川上 浩司. 「バイオ医薬品の薬事申請とレギュラトリーサイエンス」 新機能抗体開発ハンドブック (次世代抗体創製から産業への展開まで) . エヌ・ティー・エス, inpress, 2011.
 - 10) 川上 浩司. 「バイオ医薬品 CMC 開発におけるグローバル対応と FDA 要求事項の展望」 バイオ医薬品 CMC 申請のための品質評価と申請書作成実学集. 技術情報協会, pp.145-165, 2011.
- 2. 学会発表**
- 1) 黒木由美子、他：第 34 回日本中毒学会総会・学術集会、2012 年 7 月、東京（発表予定）
 - 2) Kenri T., Yamamoto, A., Iwaki M., Shibayama T. and Takahashi M. Genetic characterization of Clostridium botulinum strains isolated from infant botulism cases in Japan in 2011. 48 th Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, October 5-7, 2011, Santa Fe, NM, USA.
 - 3) Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Yoshikawa (Iwata) N, Hasegawa H, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurane I, Morikawa S. Immune responses against EEV and IMV in non-human primates infected with monkeypox virus or vaccinated with a highly attenuated smallpox vaccine LC16m8 and protection from lethal monkeypox. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - 4) Morikawa S, Sayama Y, Taniguchi S, Fukushi S, Kurane I, Saijo M. Serological survey of Reston ebolavirus infection in the Philippines. 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Disease, Stanford USA, 2011 June 20-22
 - 5) (岩田)奈織子, 長谷川秀樹, 福士秀悦, 西條政幸, 竹田誠, 森川茂. カニクイザルから分離した新しいサルアデノウイルスの性状解析. 第 152 回日本獣医学会学術集会, 大阪 (2011 年 9 月)
 - 6) Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Kotaki A, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in nonhuman primates. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - 7) Iha K, Nakauchi-Hori M, Taniguchi S, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Kyuwa S, Saijo M, Romanowski V, Enria DA, Morikawa S. Establishment of serological diagnosis of Argentine hemorrhagic fever using recombinant antigens. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
 - 8) Sakai K, Nishio Y, Nagata N, Ami Y, Komase K, Shimojima M, Maeda K, Takeda M, Saijo M, Morikawa S. Characterization of canine distemper virus isolated from cynomolgus monkeys during 2008 epizootic in japan.

- XV International Congress of Virology,
Sapporo, Japan (2011.09)
- 9) Sayama Y, Fukushi S, Saito M,
Taniguchi S, Iizuka I, Mizutani T,
Kurane I, Saijo M, Oshitani H,
Morikawa S. A serological survey of
Reston ebolavirus infection in swine
during epizootic in 2008 in the
Philippines. XV International Congress
of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)
- 10) Mizutani T, Abe M, Ito N, Sakai K,
Kaku Y, Oba Mami, Ogata M, Kurane I,
Saijo M, Morikawa S, Sugiyama M. An
isolated virus homologous to porcine
sapelovirus from wild boar. XV
International Congress of Virology,
Sapporo, Japan (2011.09)
- 11) Taniguchi S, Watanabe S, Iha K,
Fukushi Sh, Mizutani T, Saijo Ma
Kurane I, Kyuwa S, Akashi H,
Yoshikawa Y, Morikawa S. The
detection of Reston ebolavirus
antibodies in wild bats in the
Philippines. XV International Congress
of Virology, Sapporo, Japan (2011.09)

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

II. 分担研究報告

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

化学物質・化学剤対処医薬品の供給について

研究分担者	黒木由美子	(財) 日本中毒情報センター	施設長
研究協力者	飯田 薫	(財) 日本中毒情報センター	係長
研究協力者	荒木浩之	(財) 日本中毒情報センター	課長
研究協力者	遠藤容子	(財) 日本中毒情報センター	施設長
研究協力者	奥村 徹	川崎医科大学	客員研究教授
研究協力者	郡山一明	(財) 救急振興財団 救急救命九州研修所	教授
研究協力者	水谷太郎	(財) 日本中毒情報センター	常務理事
研究協力者	嶋津岳士	(財) 日本中毒情報センター	専務理事
研究協力者	吉岡敏治	(財) 日本中毒情報センター	理事長

研究要旨

本分担研究では、化学テロ対処解毒剤について国内外の現状を調査し、化学テロ医療対処の一環として、国内未承認の解毒剤の早期国内承認や開発への要望、および必要な解毒剤の備蓄や供給体制等に関する提言を行うことを目的とする。

最終年度は、初年度に厚生労働省へ開発要望を行った解毒剤の開発状況の調査および開発企業への要望調査、未整備であったプルシアンブルー解毒剤の詳細資料の作成、G7各国における化学テロ対処解毒剤の備蓄状況等の調査を行った。

厚生労働省へ開発要望を行った4種類の国内未承認解毒剤のうち、プルシアンブルー、メチレンブルー、ホメピゾールの3種について医療上の必要性が高いと認められ、国内企業による開発が着手された。しかし、開発企業からは医薬品の安定供給のために感染症薬の重要医薬品供給確保事業のような国家による備蓄・供給体制を確立、および臨床試験の軽減措置の要望があることが判明した。

タリウム中毒の解毒剤であるプルシアンブルーは、すでに放射性セシウムによる体内汚染の軽減を効能・効果として国内承認（薬価未収載）されており、これまで未整備であった解毒剤の詳細資料を作成した。

G7各国における化学テロ対処解毒剤備蓄状況等調査の結果から、本邦のみが化学テロ対処解毒剤の国家備蓄・供給体制が皆無であることが判明した。

本邦においては、化学テロ対処解毒剤として神経剤や血液剤等に対する次の9品目の解毒剤 1) アトロピン硫酸塩 [オトインジェクター]、2) プラリドキシムヨウ化物、3) ジアゼパム、4) ヒドロキシコバラミン、5) ジメルカプロール、6) ペニシラミン、7) プルシアンブルー〈適応拡大申請中〉、8) メチレンブルー〈申請準備中〉、9) ホメピゾール〈申請準備中〉を、国家備蓄として一括購入（一配備場所当たり、神経剤の解毒剤は1,000人分、その他の解毒剤は100人分を3年間で整備し、継続維持）し、各都道府県・国（48箇所）または政令指定都市・東京都・国（22箇所）へ備蓄管理と供給を委託する国家備蓄体制を確立することが必要であると考えられる。

今後、本邦における化学テロ対処解毒剤国家備蓄・供給体制の構築が急務である。

A. 研究目的

医療上の必要性が高い医薬品のうち、海外では承認されているが国内では未承認の医薬品、あるいは承認された効能・効果または用法・用量が異なる医薬品は、国内の患者に早急に提供できるよう、その承認や開発を促進すべきである。

しかしながら、特に健康危機管理の分野におけるNBCテロ対処医薬品は、医薬品としての市場性が低い、患者の症例数が少ない、治験が困難、さらに予測不能な危機発生時の大量需要等、その特殊性の理由から充分整備されているとは言い難い状態が続いている。

化学テロ対処医薬品である解毒剤・拮抗剤(以下、解毒剤と略す)の分野においても同様であり、これまでも必要性の提言がなされてきたが¹⁻³⁾、未だ十分な対策は施されていない。

そこで、本分担研究では、化学テロ発生時における急性中毒の治療を行う解毒剤についてその国内外の現状を調査⁴⁻¹¹⁾し、国内未承認の解毒剤の早期国内承認や開発への要望を提出し、さらに必要な解毒剤の備蓄や供給体制等に関する提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 国内未承認解毒剤の早期承認要望申請後評価と開発状況

2009年6月18日、厚生労働省医政局研究開発振興課医薬食品局審査管理課から発出された「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望」に基づき、必要な解毒剤を検討し、日本中毒情報センターおよび日本中毒学会が連名で要望書を提出したメチレンブルー、プルシアンブルー、ホメピゾール、Mark Iキットの4品目について、その後の評価について調査した。

2. 開発企業からの要望に関する調査

海外で承認されているが日本では未承認の化学テロ対処解毒剤の開発を実施してい

る企業の担当者に対し、開発に関する要望等の聞き取り調査を実施した。

3. 解毒剤情報資料の作成

解毒剤情報資料が未整備であったプルシアンブルーの詳細資料の作成を行った。

4. G7各国への化学テロ対処解毒剤の国家備蓄等に関するアンケート調査

世界健康安全保障行動グループ(GHSAG: The Global Health Security Action Group)のプロジェクトにより、G7各国(日本、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、イタリア)の担当部署に対し、化学テロ対処解毒剤の国家備蓄体制等に関するアンケートが実施されたため、その結果を調査した。

C. 研究結果

1. 国内未承認解毒剤の早期承認要望申請後評価と開発状況

「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望」に係わる要望書を提出したメチレンブルー、Mark Iキット[アトロピン、プラリドキシム、ジアゼパム]、プルシアンブルー、ホメピゾールの4品目について、その後の評価および企業による開発状況を調査した¹²⁻¹⁵⁾(資料1)。

プルシアンブルーは、すでに放射性セシウムによる体内汚染の軽減を効能・効果として国内承認(薬価未収載)されており、タリウム中毒の解毒剤としても医療上の必要性が高いと評価されたため、適応拡大の申請がされているところである。

メチレンブルー(メトヘモグロビン血症治療薬)、ホメピゾール(メタノール・エチレングリコール中毒の解毒剤)は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価されたため、開発企業が決定した。現在、承認申請へ向けて各企業が申請に係わる準備を進めている。

一方、Mark Iキット[アトロピン、プラリドキシム、ジアゼパム]は、国内にそれぞれ代替できる医薬品がすでに承認されてい

るため、必要性が高いとは評価されなかった。

2. 開発企業からの要望に関する調査

海外で承認されているが日本では未承認の化学テロ対処解毒剤であるプルシアンブルー、メチレンブルー、ホメピゾールについて開発を実施している企業の担当者に対し、開発に関する要望等の聞き取り調査を実施した結果、大きく2つの問題点が明らかになった。

1) 安定供給における問題

医薬品の製造は、予め立案した年間計画に基づき行なわれ、1回の製造で相当数のカプセルや注射剤等が製造されている。化学テロ対処解毒剤は、海外においても需要が極めて限られているため、1回の製造数量は一般的な医薬品と比較して極めて小規模であり、1回あたりの最低製造数量が限られている。また、海外からの医薬品の原薬の確保、製造環境の確保、各種品質試験の実施等のため、製造依頼から本邦へ輸入されるまでには、通常、3~4か月の期間が必要である。

このことは急に多量の製剤が必要となった際や、有事が発生し医薬品が必要になっても、簡単に医薬品を確保できない場合が発生することを意味している。また、国際会議等でも十分な準備期間を持って計画可能であれば対応できるときもあるが、もってしても調達困難な場合がある。

化学テロ対処解毒剤のように超希少疾病用薬の製造および流通上の問題点を解決するためには、感染症薬の重要医薬品供給確保事業のように、国、地方自治体、行政機関、公的医療機関等（以下、備蓄機関）での備蓄体制および買い替えサイクルの確立、さらに備蓄機関から使用する医療機関へ譲渡できる体制の確立が必要である。

2) 臨床試験の実施の問題

化学テロ対処解毒剤のような超希少疾病用薬については、患者数の正確な数字が把

握できないのが現状であり、また、解毒剤を必要とする患者が現われるかどうかも不確かである。また、本剤が必要となるのは緊急時であり、患者や代諾者の同意を取得するのも困難な状況が少なくないと考えられる。

この状況下で通常の医薬品と同様な臨床試験（検証試験）を実施することは大変困難で、もし、臨床試験実施が要件となった場合には申請は不可能と考えられるため、何らかの軽減措置が必要である。

このように、開発企業から医薬品の安定供給のために感染症薬の重要医薬品供給確保事業のような国家による備蓄・供給体制を確立、および臨床試験の軽減措置の要望があることが判明した。

3. 解毒剤情報資料の作成

プルシアンブルーは、すでに放射性セシウムによる体内汚染の軽減を効能・効果として国内承認（薬価未収載）されている。

タリウム中毒の解毒剤情報として、プルシアンブルーが承認された際に公開された資料等を追加したプルシアンブルー解毒剤情報の詳細資料を作成した（資料2）。

4. G7 各国への化学テロ対処解毒剤の国家備蓄等に関するアンケート調査

世界健康安全保障行動グループ（GHSAG：The Global Health Security Action Group）のプロジェクトにより、G7 各国（日本、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、イタリア）の担当部署に対し、化学テロ対処解毒剤の国家備蓄等に関するアンケートが実施された。国家機密に当たる事項も多く、回答が得られていない項目もあったが、公開できる範囲でその調査結果を示す。

まず、国内に特別な化学テロ・災害のリスクがあるかどうかの設問に対して、7か国ともリスクを有すると回答があった。リスクのタイプとしては、化学物質（気体、液体）の散布、化学工場の事故、食品・水

への化学物質の混入、運搬上の事故等が上げられ、化学テロ・災害発生の危険認識が高いことが明らかになった。

次に、これらの化学テロ・災害に対処する解毒剤の国家備蓄戦略があるかどうかの設問に対して、日本以外の6か国は、すでに国家備蓄戦略があり実施されていると回答があった。

表1に各国の化学テロ対処解毒剤の国家備蓄体制について、National、Regional、Localにおける配備の有無を示す。なお、カナダはNational備蓄のみと回答しているが、国内各地に配備場所があり、24時間以内にすべての地域に配送できる体制を整備しているとコメントがあった。

表2に国家備蓄として保有する化学テロ対処解毒剤の化学剤別の有無を示す。神経剤(サリン等)の解毒剤であるアトロピン、オキシム剤、ジアゼパムは6か国に備蓄されていた。また、血液剤(シアン等)の解毒剤も6か国で備蓄されていたが、その成分はヒドロキソコバラミン、チオ硫酸ナトリウム、キレート剤の4-DMAP等様々であった。窒息剤(ホスゲン等)、びらん剤(ルイサイト、マスタード等)は特定の解毒剤ではなく、対症療法や除染ローションで対応している現状も明らかになった。なお、イタリアから窒息剤対処解毒剤の保有があると回答があったが、詳細は不明である。

また、その他の化学剤・化学物質の項で、タリウム中毒に対するプルシアンブルーを備蓄していると米国、カナダ、英国から回答があった。これはプルシアンブルーが放射性セシウムによる体内汚染の解毒剤として備蓄されているためであると考えられた。

また、国家備蓄解毒剤を保有していない日本においては、国家備蓄に代わる対策等があるかという設問に対し、一部の解毒剤について流通量の調査を厚生労働省が実施していると回答があった。

なお、数量については各国とも秘密事項のためアンケートによる回答は得られてい

なかった。

次に、国内で未承認の化学テロ対処解毒剤がある場合に、海外から輸入を行う等の緊急使用を許可する法律があるかどうかの設問があった。日本における薬事法第14条第3項の特例承認にあたる法律である。

7か国とも、各国の法律に従い手続き等に差はあるものの、いずれも緊急使用を許可する法律があると回答しており、有事には緊急使用が実施できる現状が把握できた。

一方、他国と医薬品や医療資機材を共有できるクライテリアを保有しているかどうかの設問に対して、保有していると回答したのは米国とドイツ(但し天然痘ワクチン)のみであった。このことから有事において必要な医薬品や医療資機材が国際供給できる体制の整備が、今後の課題であることが判明した。

表3に化学剤・化学物質の検知体制の有無を、表4に化学テロ対処医療情報の公開(出版、Web等)の有無を示す。

G7すべての国において、各種化学剤・化学物質に対して検知が可能であり、また化学テロ対処に必要な医療情報が書籍やインターネット等での公開されていることが判明した。

これらのアンケート結果から、G7すべての国において、化学テロに対する検知体制や医療情報の公開は実施されている一方、本邦だけが化学テロ対処解毒剤の国家備蓄が皆無である実態が判明した。

D. 考察

本分担研究の調査結果を基に、本邦における化学テロ対処解毒剤の国家備蓄および配備体制のあり方について、研究協力者とともに検討を行った。

まず、化学テロ対処解毒剤の備蓄に関しては、以下に示す第4章国民保護のための措置に関する事項 第7節訓練および備蓄 2 備蓄に基づき、安定ヨウ素剤、天然痘ワクチン等の特殊な薬品と同様に、すべて国家備蓄

するべきであると考える。

国民の保護に関する基本指針 H17. 3. 25
閣議決定 (H22. 11. 9 変更)¹⁶⁾

第4章国民保護のための措置に関する事項
第7節訓練および備蓄 2 備蓄

○国〔厚生労働省、文部科学省〕は、武力攻撃災害への対処に関する措置その他国民保護措置の実施のために必要な安定ヨウ素剤、天然痘ワクチン等の特殊な薬品等のうち国において備蓄・調達体制を整備することが合理的と考えられるものを、必要に応じて備蓄し、若しくは調達体制を整備し、又はその促進に努めるものとする。

次に、化学テロ対処解毒剤の国家備蓄すべき品目について検討し、配備場所一箇所当たりの必要数量、購入費用、使用期間等を、表5にまとめた。

解毒剤の品目は、2008年洞爺湖サミット、2010年日本APECでの準備状況を基に、以下のA~Gの中毒に対して9品目（現在、国内未承認解毒剤3品目を含む）の解毒剤を選定した。

- A. 神経剤(有機リン系・カーバメート系化合物)
 - 1) アトロピン硫酸塩 [オトインジエクター]
 - 2) プラリドキシムヨウ化物
 - 3) ジアゼパム
- B. 血液剤(シアン化合物)
 - 4) ヒドロキソコバラミン
- C. ヒ素等重金属(びらん剤のレイサイト)
 - 5) ジメルカプロール
- D. 水銀・鉛・銅
 - 6) ペニシラミン
- E. タリウム
 - 7) プルシアンブルー<適応拡大申請中>
- F. 薬剤性メトヘモグロビン血症(アニリン、ニトロベンゼン、硝酸性窒素等)
 - 8) メチレンブルー<申請準備中>
- G. メタノール・エチレングリコール
 - 9) ホメピゾール<申請準備中>

配備場所一箇所当たりの解毒剤の必要数量は、以下のように被災者数を想定し、発災から12時間分の必要数量（成人60kgとして）を算出した。

東京地下鉄サリン事件の被災者は約6,500人であり、同規模の化学テロが都市部で発生した場合の被災者数を約10,000人と想定した。このうち重症患者は、通常被災者の10%と考えられているため、神経剤による化学テロが発生した場合、解毒剤が必要になるのは1,000人分と想定した。

その他の化学物質・化学剤については、神経剤による化学テロの1/10程度の規模となると予想し、100人分の解毒剤が必要になると想定した。

購入金額（未承認の3剤を除く）は、一配備場所当たり約1420万円となる。

また、各解毒剤の使用期限は2~5年であり、備蓄配備後の継続購入を検討する必要がある。例えば、すべての解毒剤を最初の3年間で全国に配備する体制とし、4年目以降は維持費用として、各解毒剤の買い替えサイクルを確立する等、備蓄当初から計画を立てる必要がある。

配備場所は、各都道府県・国(48箇所)、または政令指定都市・東京都・国(22箇所)とし、都道府県（または政令指定都市）へ備蓄管理・供給を委託する体制を確立することが、有事への迅速な対応には必要であると考えられる。

管理を委託された都道府県（または政令指定都市）は解毒剤が最も有効に活用できる公的医療機関、(高度)救命救急センター、災害拠点病院等を選定して、備蓄管理体制、有事の際の供給体制を検討する必要がある。

また、サミット等の国際会議が国内で開催される場合は、これまで特別予算で日本中毒情報センターに委託し解毒剤を購入していたが、国の備蓄分を日本中毒情報センターへ委託して常時備蓄しておけば、特別予算を計上する必要がなく円滑に準備でき

るため検討が必要である。また、国際会議期間中は、その開催地域に化学テロ対処解毒剤の国家備蓄を流動的に集中できる体制作りも必要である。

化学テロ対処解毒剤購入のための国家予算として、48箇所配備の場合は約6億8160万円、22箇所配備の場合は約3億1240万円が必要となる。これを3年間で分割して整備し、4年目からは使用期限の過ぎた解毒剤を買い替えながら維持を図るように計画すれば、年間に必要な国家予算は同額で継続でき、国家備蓄の維持が可能である。

米国においては、神経剤対処のために、初期12時間の解毒剤（Mark Iキット、アトロピン、オキシム剤、ジアゼパム等）を、454人分と1,000人分の2種のコンテナで準備している。2008年時点で、1,941コンテナ（種類は不明）を1,328箇所に配備し維持しているとのことである（約150万人分の配備）。また、シアノキットTMは、米国では州備蓄として、欧州では国家備蓄として、数百～数千キットの単位で備蓄されているとのことである。

本分担研究の調査結果から、G7各国の中で唯一サリンによる化学テロが起こった本邦において、G7各国の中で唯一、化学テロ対処解毒剤の国家備蓄が皆無であるという実態が判明した。

本邦においては、感染症薬の重要医薬品供給確保事業のように、化学テロ対処解毒剤の国家備蓄体制を整備することが急務であり、今後、さらに化学テロ対処解毒剤の国際供給体制の構築に積極的に貢献できる能力を有することが必要である。

E. 結論

本邦においては、化学テロ対処解毒剤として神経剤や血液剤等に対する次の9品目の解毒剤 1)アトロピン硫酸塩 [オトインジェクター]、2)プラリドキシムヨウ化物、3)ジアゼパム、4)ヒドロキシコバラミン、5)ジメルカプロール、6)ペニシラミン、7)

プルシアンブルー<適応拡大申請中>、8)メチレンブルー<申請準備中>、9)ホメビゾール<申請準備中>を、国家備蓄として一括購入（一配備場所当たり、神経剤の解毒剤は1,000人分、その他の解毒剤は100人分を3年間で整備し、継続維持）し、各都道府県・国（48箇所）または政令指定都市・東京都・国（22箇所）へ備蓄管理と供給を委託する国家備蓄体制を確立することが必要であると考えます。

今後、本邦における化学テロ対処解毒剤国家備蓄・供給体制の構築が急務である。

参考文献

- 1) 吉岡敏治、遠藤容子、後藤京子：解毒剤の再検討：とくにわが国で入手困難な解毒剤とその取り扱いについて。平成10年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）原因不明の中毒事故における情報提供体制のあり方と発生初期の分析法に関する研究報告書、1999。
- 2) 吉岡敏治、池内尚司、石沢淳子、辻川明子、遠藤容子、黒木由美子：沖縄サミットの救急医療体制—化学物質による中毒を含むテロ対策について。救急医療ジャーナル 2000；8：17-20。
- 3) 黒木由美子、遠藤容子、真殿かおり、田村満代、村上美奈子、大橋教良、吉岡敏治、杉本 侃：わが国で承認されていない解毒剤—九州・沖縄サミット時に準備した解毒剤。中毒研究、2001；14：259-267。
- 4) 吉岡敏治、嶋津岳士、黒木由美子、荒木浩之、飯田薫：【北海道洞爺湖サミット】北海道洞爺湖サミット2008におけるNBC災害・テロ対策 化学兵器対策を中心に。日本集団災害医学会誌、2008；13(2)：163-171。
- 5) 嶋津岳士、黒木由美子、飯田薫、荒木浩之、吉岡敏治：続・北海道洞爺湖サミットの救急医療体制 NBCテロ対策。救急医療ジャーナル、2008；16(6)：58-59。
- 6) 黒木由美子、遠藤容子、吉岡敏治：急性

- 中毒の拮抗薬－最近の話題－ ヒドロキソコバラミン. 中毒研究, 2008; 21: 353-359.
- 7) 福本真理子: 急性中毒の拮抗薬－最近の話題－ アセチルシステイン. 中毒研究, 2008; 21: 361-366.
- 8) 清田和也: 急性中毒の拮抗薬－最近の話題－ メチレンブルー. 中毒研究, 2008; 21: 367-372.
- 9) 伊関憲, 杉浦明日美, 永野達也: 急性中毒の拮抗薬－最近の話題－ フルマゼニル. 中毒研究, 2008; 21: 373-378.
- 10) 遠藤容子, 黒木由美子, 吉岡敏治: 急性中毒の拮抗薬－最近の話題－ 外国で認可、日本で未認可の拮抗薬. 中毒研究, 2008; 21: 379-386.
- 11) Jenny Pronczuk de Garbino, John A. Haines, Dag Jacobsen, et al.: Evaluation of Antidotes: Activities of the International Programme on Chemical Safety. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 333-43.
- 12) 厚生労働省 第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料(平成22年4月27日開催) 資料4-1「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(代謝・その他WG). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12f.pdf> (平成24年2月29日)
- 13) 厚生労働省 第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料(平成22年11月10日開催) 資料3-1 医療上の必要性に関する専門作業班(WG)の評価(代謝・その他WG). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000wlaz-att/2r9852000000wlhc.pdf> (平成24年2月29日)
- 14) 厚生労働省 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト. (平成22年5月21日) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0521-5.html> (平成24年2月29日)
- 15) 厚生労働省 第10回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料(平成23年12月22日開催) 資料6 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集を行った医薬品のリスト(平成23年11月30日時点) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000001z008-att/2r98520000001z09e.pdf> (平成24年2月29日)
- 16) 国民の保護に関する基本指針 H17. 3. 2 閣議決定 (H22. 11. 9 変更) <http://www.kokuminhogo.go.jp/pdf/shin221109.pdf> (平成24年2月29日)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 黒木由美子、他: 第34回日本中毒学会総会・学術集会、2012年7月、東京(発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし