

201134005B

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～平成 23 年度 総合研究報告書

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 21 年度～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

総合研究報告書

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
	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
	諸熊 一則	(財) 化学及血清療法研究所第一製造部
	齋藤 智也	慶應義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学
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) 化学及血清療法研究所品質管理部
	飯田 薫	(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
	遠藤 容子	(財) 日本中毒情報センター
	水谷 太郎	(財) 日本中毒情報センター
	嶋津 岳士	(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
	漆原 尚巳	京都大学医学研究科
	松井 沙矢子	京都大学医学研究科
	辻 香織	慶應義塾大学グローバルセキュリティ研究所
	山下 純	慶應義塾大学グローバルセキュリティ研究所

目 次

I. 統合研究報告

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

(資料 1) テロ対抗医薬品事前準備に係る法令・通知・報告書等抜粋

(資料 2) ワクチン等に係る検討会報告書

(資料 3) 痘そうワクチン接種について

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 81

III. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 87

I. 総合研究報告

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）
総合研究報告書

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・教授

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、海外の状況と比較しつつ関連する問題点を包括的に整理した。結果、施策の最優先事項として、対化学剤、核・放射性物質について、市場形成のサポートが最大の課題であることを明らかにし、対感染症のみならず、これらの対抗医薬剤に対しても有効期限を考慮した中長期的な国家購入を計画し、都道府県（あるいは政令指定都市等）に薬剤管理を委託する備蓄モデルを提案した。

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

諸熊 一則（平成21年度のみ）

(財)化学及血清療法研究所第I製造部・主任部員

齋藤 智也（平成21年度のみ）

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。

初年度は現状認識として、ハザードの一覧化と対抗医薬品の承認・備蓄状況の日米でのギャップ分析を実施した。また、国内の導入事例検討を実施し、問題点の抽出を行ってきたほか、未承認薬の緊急的使用に関する事例研究を実施してきた。二年目は、ギャップ分析研究の対象として英国を加えて調査を実施した。ほか、国内における医薬品備蓄状況の調査、及び国際イベントの医療体制の構築に際しての準備状況の調査、諸外国の医薬品研究開発動向調査を実施した。三年目は、対テロ対抗医薬品研究促進

に係るデュアルユース研究のあり方の検討、現場での医薬品投与に係る問題の検討を加え、テロ対抗医薬品の備蓄のあり方を検討し提言を作成した。

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)

初年度に米国 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 ウェブサイト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。
- ・ 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 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 ウェブサイト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 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 ウェブサイト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。
- ・ (独)放射線医学総合研究所により、被ばく・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。

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) ウェブサイト「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。

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

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。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。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。二年目には、APEC2010 に向けた対抗医薬品事前準備に際し、NBC テロ医療対策に関する事前アンケート調査、解毒剤および解毒剤資料の準備状況調査、および国内未承認解毒剤・拮抗剤の早期承認要望申請後評価を実施した。国内の医薬品備蓄状況については、化学剤に対する拮抗剤を中心に 12 薬剤について、全国の災害医療拠点病院を対象にアンケート調査を実施した。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 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。

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の抽出と、現場での使用に係る問題抽出を行った。

(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、主にボツリヌス毒素および天然痘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。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。また、抗毒素・トキソイド備蓄案を検討するための費用概算を行った。

新規抗アレナウイルス薬については、Siga Technology社により開発されたものについて、文献的レビューにより評価を行った。同様に文献的レビューにより、近年海外で開発が進んでいる天然痘およびウイルス性出血熱に対する抗ウイルス薬・ワクチンの現状をまとめ、今後の我が国での活用を検討した。また、対テロ対抗医薬品開発に向けた研究を実施する上で問題となりうるデュアルユース研究に関する国際情勢について検討した。

3. 海外政策取り組み調査と医薬品開発
供給フレームワークの検討

(1) 海外の取組調査 (竹内・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4~5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。

(2) 政策ギャップ分析(竹内)

日英米のテロ対抗医薬品の準備状況について、特に承認状況、備蓄状況、未承認医薬品へのアクセスに関してギャップ分析研究を実施した。初年度に米国とのギャップ分析を行った際のフレームワークを使用し、主に文献的調査により、英国における医薬品備蓄とライセンス状況、緊急時の医薬品供給の仕組みに関する調査を行った。

(3) 米国緊急時使用許可(EUA)制度と日本における特例承認に関する比較考察
(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。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、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。また、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、今後の日本のとるべき方向について検討を行った。

(倫理面への配慮) 本研究では該当しない。

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

(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 (図 1)

① 化学 (C)

45 種のハザードがリストアップされた。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、平成 22 年 3 月時点では、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 9 薬剤が承認されておらず、うち 4 薬剤 (グルコン酸カルシウムゲル、亜硝酸ナトリウム、フィズスチグミン、メチレンブルー) は原末・試薬から院内調製を行っていた。

なお、その後平成 24 年 2 月末までに、9 薬剤のうち、後述の開発要望を挙げたことにより、プルシアンブルー (タリウム中毒に対して。セシウム中毒に対しては平成 22 年 10 月に承認)、メチレンブルー、フォメピゾールについては国内企業が開発に着手した。

② 生物 (B)

6 種のハザードがリストアップされ、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。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。

・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、研究開発段階だった。

・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。

・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。

被ばく医療に際しては、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。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平成22年3月時点で承認されていなかった。特に治療上有効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、日本での承認申請を実施し、プルシアンブルーについては平成22年10月27日付で承認され、Ca-DTPA、Zn-DTPAについては2011年7月1日付で承認された。

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

(1) 化学剤対抗医薬品について

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。要望の結果、Mark Iを除いては開発企業が決定し、開発に着手したが、開発企業からは、医薬品の安定供給のための国家備蓄供給体制の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。

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。

国際イベントに向けた医薬品準備においては、2010年11月のAPEC首脳会合開催期間中、首脳等を対象とした解毒剤の準備を実施した。現地医療機関の横浜市内医療機関5施設の調査では、機関によって保有状況は大幅に異なり、購入の予算措置は無かった。そのため、洞爺湖サミット時に準備した約3倍量の解毒剤を購入し、医療対策本部へ配備した。また、医薬品卸売業者等からの緊急時の供給体制を整えた。また、解毒剤に関する資料の準備も併せて実施した。

国内の災害拠点病院を中心とした化学テロ対応薬剤の準備状況の調査では、24府県291施設から回答が得られた。特に、シアンキットを保有する災害拠点病院は、わずか6%であり、各機関1~2セットの保有にとどまった。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40%未満と低い率であった。

また、対化学剤医薬品の備蓄状況について海外との比較としてG7各国との比較を行ったところ、本邦のみが国家備蓄・供給体制が皆無であることが判明した。

(2) 核・放射線対抗医薬品について

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。

平成22年および平成23年に国内承認されたプルシアンブルーおよびDTPAの現状について問題点を検討した。平成23年3月11日に起きた東日本大震災による原発事故により、放射性セシウムが環境中に放出されたが、放射性セシウムによる体内汚染は軽微であり、プルシアンブルーによる治療を必要とする機会はなかったが、使用頻度が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無いという問題点が明らかになった。

(3) 生物剤対抗医薬品について

ボツリヌストキソイドは国内では厚生労働科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。

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。また、抗毒素については米国では、ヒト型モノクローナル抗体による抗毒素製剤の実用化に向けて巨額の開発費が投じられていることが明らかになった。

抗毒素、トキシソイドの備蓄整備と開発に必要な費用概算を行ったところ、調達量を、1000~10000本程度とした場合、前者で1000~7000万円程度、後者は未承認薬として調達した場合で6~60億円程度と見積もられた。遺伝子組換え抗毒素の自国開発については、作業量と資金を勘案すると米国に追従するのは現実的でないと考えられた。しかしながら、研究室レベルでの基礎研究としては、トキシソイド候補分子の検討を行うことで、次の製剤化のステップに容易に移行できると考えられ、2~3年程度の期間で資金も数百万円から数千万円程度で可能であると見積もられた。

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った。そのほかウイルス性出血熱を含む抗ウイルス薬・ワクチン開発については、米国における開発の基本フレームを図にまとめ、

諸外国の開発スキーム事例として提示した。特に ST-246 の天然痘に対する治療薬としての有用性が明らかになりつつあり、また、マールブルグ出血熱に対する霊長類での感染後投与での効果が示されたことが明らかになった。

対抗医薬品開発研究に係るデュアルユース性については、米国のワークショップに出席し、議論に加わるとともに情勢の情報収集を行った。日本においてもこれに対する科学界での議論を深めること、研究者への啓蒙の必要性が、健康危機管理研究の上でも重要であることが明らかになった。

3. 海外政策取り組み調査と医薬品開発 供給フレームワークの検討

(1) 海外の取組調査

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

一者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。

(2) 政策ギャップ分析

初年度に作成した健康危機ハザードの網羅的リストと代表的対抗医薬品の承認・備蓄状況の一覧は、世界健康安全保障行動グループ（GHSAG）の化学イベントワーキンググループ（平成 22 年 11 月、メキシコにて開催）においても発表し、各国における準備状況の比較表のプロトタイプとして検討された。また、英国における CBRN テロ対抗医薬品事前準備の状況、特に国家備蓄形成方法や緊急時の医薬品供給に関する法的整備状況、未承認医薬品へのアクセスについて明らかにした。特に未承認医薬品のアクセスにおいて、日本はアクセスが不可能ではないが、コスト面、副作用等発生時の責任面において未整備な制度である。一方、英国の調査では、英国が NHS を中心として準備を進め、緊急時の投与や処方については法的には薬事法上の例外規定や Patient Group Directions によって、緊急時の配布方法に柔軟性を持たせられるよう定められていることが分かった。また、未承認医薬品へのアクセスは、ライセンスを受けた製造所によるスペシャルズと呼ばれる供給方法や、ライセンスを受けた輸入者による輸入が行われ、監視下の未承認医薬品へのアクセス制度が整っていることが明らかになり、日本とは異なる状況であることが明らかになった。

(3) 米国緊急時使用許可（EUA）制度と日本における特例承認に関する比較考察

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だった。EUA 制度は、インフルエンザ関連で 4 つの実施例があり、2 例は FDA 承認医薬品、1 例は診断用の rRT-PCR 検査、1 例は個人用呼吸保護具について緊急時使用が許可されていた。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った。

結論として、EUA 制度と日本の特例承認制度は、目的は類似しているものの制度設計が異なり、特に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 テロ対策という軸で総合的に医薬品の準備態勢とそれに関連する問題点を 3 年間かけて調査し、国内の医薬品準備状況改善のための施策の優先順位が明らかになった。

CBRN テロ対抗医薬品事前準備の全体像

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2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。

基礎研究から安定供給・配送までのステップの中で、本研究期間内に進捗が著しかったのが承認申請プロセスである。今回の研究期間に未承認医薬品の開発要望により、5薬剤は開発企業が決まり開発に着手し、うち2薬剤が承認された。「医療上の必要性が高い未承認の医薬品または適応の開発の要望」のフレームワークは、本プロセスの促進に極めて効果的であったものといえる。しかしながら、本プロセスの進展に伴い、次なる課題が「安定供給」と明確になった。

最優先課題は備蓄システムの形成

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。そして何より重要なのは市場形成としての意義である。これまでも承認は得たものの販路が無く、販売の継続が危ぶまれている事例があった。特に、昨年の上野原事故で脚光を浴びたプルシアンブルーは、原発事故前に医療上の必要性が高い未承認の医薬品として開発要望に応じライセンス承認を得ていたものの、購入するところがほとんど存在していなかった。原発事故直後にはこの企業より無償寄付を受けていますが、それでもその後発注はほとんど無いのが現状です。これでは企業が開発要望に応じた意味がない。このような需要が予測できず、使用機会が稀な医薬品の安定供給の維持には、定期的な一定量の買い上げメカニズムが不可欠である。

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。

日本において医薬品・ワクチンの備蓄供給システムとしては、ワクチン、抗毒素には対しては「重要医薬品確保事業（表1）」が存在する。しかし、化学剤、核・放射性物質に対する医薬品については存在しないのが現状である。地方自治体において災害対策用医薬品等の備蓄において、備蓄品に解毒剤を含むところもあるが、全国的に行われているものではない。全国の災害拠点病院の調査からは、神経剤に対する拮抗剤は、アトロピンを中心とした初動体制は確保されているものの、PAMについては発生時以降の緊急調達、輸送などの支援対応が必要であることが示唆された。シアンに対する拮抗剤は、集団災害での対応は現実的でない備蓄状況であった。G7各国と比較しても、化学剤に対して国家備蓄が存在しないのは唯一我が国だけであることには留意する必要がある。

備蓄を実施する際には、その供給体制と併せて検討を行う必要がある。備蓄・供給主体としては国レベル、都道府県レベル、市町村レベル、病院レベル（図3）と分けられるがそれぞれに特徴がある。国レベルであれば、使用頻度は少ないもの、使用時の緊急性は低いものがその対象となるだろう。使用頻度が多いもの、使用時の緊急性が高いものについては病院等より現場に近いレベルに置くことが求められる。一方で、現場に近いレベルに置くほど、管理が難しく、また、汎用性が低くなることを勘案す

る必要がある。すなわち、サミット等大規模イベント実施時に周辺医療機関に集中配備を行おうとする際などには、より上位のレベルで管理しているほうが融通はしやすいものと考えられる。

また、備蓄の際には数量が問題となる。化学テロ対処国家備蓄解毒剤の一配備場所当たりの必要総数量等については、詳細は黒木研究分担者の報告をご参照いただきたい。これをもとに抗化学剤備蓄の在り方を図4にまとめた。

この想定から導き出された抗化学剤備蓄に要する費用の試算が「想定1事例あたり総額1,420万円程度（ただし未承認の3医薬品を除く）」である。最終的な予算規模はこれを全国何か所に置くかによる。47都道府県に加え国の所有品とすれば6.8億円、人口の多い政令指定都市に置くとすれば、22か所、3.1億円がおおよその必要予算となる。注意すべきは、備蓄には有効期限があること、そして、一定の市場を形成し、メーカーの生産能力を維持させる側面があることである。補正予算等で一括購入して必要量を1回でそろえる方法は好ましくなく、有効期限3年の製品であれば、毎年必要量の1/3を購入し、3年で目標の備蓄量に到達し、その後それを維持するような購入計画が望まれる。

備蓄方法については、各備蓄体制での特徴を勘案すると、化学剤対抗医薬品については「国で一括購入、地方自治体で管理」することが望ましいと考えられる。前者により、サミット等の開催地に一時的に集中される流動性を確保できる。後者により、地方の医療提供体制に応じた供給システムの確保が可能になり、分から時間単位で対

応が必要な化学災害においても迅速に供給することが可能になると考えられる。

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海外とのギャップ分析を行い、開発段階別に問題点を整理した。引き続き、テロ対抗医薬品のニーズ設定から医薬品開発、供給に至る全体像を見ながら各段階の問題解決を行っていくことが必要であるが、喫緊の課題として対抗医薬品備蓄体制の創設を提言する。特に対化学剤、核・放射性物質について、主要薬剤の開発企業も決定しているので、市場形成のサポートが次の課題であり、有効期限を考慮した中長期的な国家購入を計画し、都道府県（あるいは政令指定都市等）に薬剤管理を委託する備蓄モデルを提案する。

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) 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.
- 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Hisashi Urushihara and Koji Kawakami. Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication. Drug Safety, 33: 341-352, 2010.
 - 13) 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.
 - 14) 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.

- 15) Oie S, Obayashi A, Yamasaki H, Furukawa H, Kenri T, Takahashi M, Kawamoto K, Makino S. Disinfection methods for spores of *Bacillus atrophaeus*, *B. anthracis*, *Clostridium tetani*, *C. botulinum* and *C. difficile*. (2011) *Biol Pharm Bull.* 34, 1325-1329.
- 16) 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
- 17) Kennedy JS, Gurwith M, Dekker C, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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) Saito T, Tsuji K, Kuroki Y, Kondo H, Akashi M, Kenri T, Saijo M, Morokuma K, Kawakami K and Takeuchi T. Gap analysis of medical countermeasures preparedness for CBRN events between U.S. and Japan. *Health Protection* 2010, UK, September, 2010.
- 2) T. Shimazu, T. Mizutani, Y. Kuroki, T. Yoshioka : Medical preparedness against NBC incidents for the 2010 APEC meeting -The Roles of Japan

- Poison Information Center (JPIC) in chemical incidents ; International Workshop 1 on biological and chemical defense - CBRN medical preparedness in Japan a Review of APEC JAPAN 2010. Tokyo, 2011 Jan. 26th
- 3) 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
 - 4) 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-born botulism cases in Japan. 47 th Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, November 1-5, 2010, Atlanta, GA, USA.
 - 5) 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)
 - 6) 伊波興一郎, 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)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 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.

- 12) 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)
- 13) 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
- 14) (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 回日本獣医学学会学術集会, 大阪 (2011 年 9 月)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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. 知的財産権の出願・登録状況
なし