

3.エボラ出血熱ウイルス (Ebola)

表 2-67 エボラ出血熱ウイルス (Ebola) 対抗医薬品に関する報道情報 (4/4)

企業名	概要	薬剤名 /報道年月
BioCryst Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BioCryst Pharmaceuticals 社のウイルス性出血熱治療薬 BCX4430 筋注用製剤の Phase1 臨床試験に対する契約。これは、非人間霊長類において効果的な投与率およびスケジュールを評価するための追加的な有効性試験を伴うものである。</li> <li>• 国立アレルギー・感染症研究所が\$41 億の予算化 (2014 年)</li> </ul> <p>(出典) Bio Prep Watch, August 15, 2014 Watch,<a href="http://bioprepwatch.com/countermeasures/medical/niaid-exercises-additional-options-for-hemorrhagic-fever-treatment/339025/">http://bioprepwatch.com/countermeasures/medical/niaid-exercises-additional-options-for-hemorrhagic-fever-treatment/339025/</a></p>	BCX4430 /2014 年 8 月
University of Texas Medical, Profectus Biosciences, Tekmira Pharmaceuticals, the Vanderbilt University Medical Center	<ul style="list-style-type: none"> <li>• エボラウイルスおよびマールブルグウイルスに対するワクチンおよび治療薬の開発に対する補助金。この補助金が対象とする治療薬は、Profectus 社のワクチンを、Tekmira 社の治療薬および Vanderbilt で開発されている抗体と組み合わせるものである。</li> <li>• 国立アレルギー・感染症研究所が 5 年で\$2,600 万の予算化 (2014 年)</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, Mar 6, 2014 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/03/news-scan-mar-06-2014">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/03/news-scan-mar-06-2014</a> University of Minnesota,</p> <p>※重要戦略に指定されている。詳細情報必要</p>	2014 年 3 月
メディカゴ社 (カナダ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• メディカゴ社 (medicago) は、米国保健福祉省 (HHS) の生物医学先端研究開発局 (BARDA) から、マップ・バイオフィーマシューティカル社の ZMapp と同等の効果を有することが期待されるエボラウイルスに対する 3 種のモノクローナル抗体の開発に関する契約を行った。</li> <li>• ヒト以外の霊長類での試験用にこれらの抗体を製造する。抗体のうち 2 種類はカナダ公衆衛生庁 (Public Health Agency of Canada: PHAC) が開発。2014 年 12 月 22 日に BARDA から求められた Task Order Request(TOR)から生じたものであり、メディカゴ社とアメリカ国防高等研究計画局 (Defense Advanced Research Projects Agency: DARPA) との間における数量不確定型契約 (ID/IQ) の一部である。</li> </ul> <p>(出典) メディカゴ社プレスリリース <a href="http://www.medicago.com/files/documents_news/2015/Ebola-PR_USA_-English-Final_v001_j1v036.pdf">http://www.medicago.com/files/documents_news/2015/Ebola-PR_USA_-English-Final_v001_j1v036.pdf</a> <a href="http://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=../release/nr/2015/MDG150225.html">http://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=../release/nr/2015/MDG150225.html</a></p>	2015 年 2 月

## 2.4 マールブルグウイルス (Marburg)

### 2.4.1 概要

1967年8月西ドイツ(当時)のマールブルグ(Marburg)とフランクフルト、およびユーゴスラビアのベオグラードでポリオワクチン製造および実験用としてウガンダから輸入されたアフリカミドリザルの解剖や、腎や血液に接触した研究職員、および片づけを行った人など合わせて25名に突如熱性疾患が発生し、7名が死亡した。

患者に接触した医療関係者など6名に二次感染が見られたが、死者はなかった。この疾患は、最初の発生地になみマールブルグ病(Marburg disease)と称されるようになったが、ウイルス性出血熱のひとつであり、別名ミドリザル出血熱(Vervet monkey hemorrhagic fever)とも呼ばれる。その後、アフリカのケニア、ジンバブエ、ザイール(現コンゴ民主共和国)などで発生し、いずれも1~2名で死者も出ているが、エボラ出血熱のように一度に多数の感染者・死者を出した例はない。

#### (1) 疫学

マールブルグ病の発生にサルが関与したのは1967年の事例のみで、以後のアフリカでの発生ではサルとの接触は全く知られていない。エボラ出血熱同様に自然界の宿主は不明であり、どのような経路で最初のヒトへ病原体が伝播するかについても謎のままである。今までのエピソードはドイツ以外ではアフリカで4回ある。

マールブルグウイルスはエボラウイルスと同様にフィロウイルス科(Filoviridae)のメンバーである。抗原性は異なり交差しないが、電顕上の形態は酷似している。エンベロープを持ち桿菌状で、平均長径が790nm、短径は80~90nmである。長径は時に1,500~2,300nmにも達する。粒子は非対称でひも状、ゼンマイ状等多形性を示す。遺伝子は核酸として1本鎖RNAを有し、分子量は $4.6 \times 10^6$ Daである。ウイルスはVero細胞、BHK細胞などで細胞変性効果を示す。実験的にはアカゲザル、ミドリザル、モルモット、ハムスター、マウス等で100%感染を起こし、致命的となる。自然界におけるこのウイルスの宿主は現在も不明であり、どのようにしてヒトにウイルスが伝播されるかも全く分かっていない。ヒトからヒトへの感染は、感染者や患者の血液、体液、分泌物、排泄物などの汚染物との濃厚接触による。手袋等の防護策で感染は防げるとされ、医療の場での空気感染による拡大はないとされる。

#### (2) 臨床症状と診断

感染者に対する発症者の比率はよく分かっていない。潜伏期間は3~10日である。一次感染の潜伏期間は3~7日(二次感染では~10日と長くなることもある)で、症状はエボラ出血熱に似ており、発症は突発的である。発熱、頭痛、筋肉痛、背部痛、皮膚粘膜発疹、

#### 4. マールブルグウイルス (Marburg)

咽頭痛が初期症状としてみられる。激しい嘔吐 が繰り返され、1～2 日して水様性下痢がみられる。診断上皮疹は重要で、発症後 5～7 日で軀幹、臀部、上肢外側等に境界明瞭な留針大の暗赤色丘疹が毛根周 辺に現れる。重症化すると、散在性に暗赤色紅斑が顔面、軀幹、四肢にみられる。

血液等からウイルス分離を行うが、最高度安全実験施設 P4 が必要である。迅速診断には ELISA や免疫蛍光法で抗体を検出する。あるいは、PCR 法等でウイルス遺伝子を検出する。検体は血液、咽頭ぬぐい液、胸水、体液、その他の組織等である。発症後 2 カ月程して症状は軽快しても、精液、前眼房水等からウイルスが分離された例がある。

#### (3) 治療・予防

対症療法以外の特異的治療法、および感染予防ワクチンはない。患者や検体に接触した医療関係者や家族については、一定期間監視が必要な場合は実施する。

2.4.2 対抗医薬品・診断薬の開発状況

(1) 重点戦略<sup>14</sup>

PHEMCE 戦略実行計画において、マールブルグの対抗医薬品の開発は、重点対象の一つとされている。

マールブルグについては、現時点で対抗医薬品は存在していないが、国防総省や国立アレルギー・感染症研究所は、マールブルグウイルス及びエボラウイルスの両方に効果があるとされている（非人類霊長類モデル）に対する医薬品について、臨床試験を行っている。

表 2-68 PHEMCE 戦略実行計画におけるウイルス性出血熱の戦略

<ウイルス性出血熱全体の戦略>

- 既存のウイルス性の脅威に対処すること
- broad-spectrum antiviral program<sup>15</sup> を通じて、新興のウイルス性脅威に対応する能力を強化する

(2) 現在の対抗医薬品・診断薬の開発状況

2015年2月末現在、FDAに申請されているマールブルグウイルスの対抗医薬品は、表2-69のとおりである。なお、診断薬については申請中のものは確認されなかった。

<sup>14</sup> HHS, 2014 PHEMCE Strategy and Implementation Plan, 2014,  
<http://www.phe.gov/Preparedness/mcm/phemce/Documents/2014-phemce-sip.pdf>

<sup>15</sup> broad-spectrum antiviral program  
<https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/cbrn/broad-spectrum-antimicrobials.aspx>

4. マールブルグウイルス (Marburg)

表 2-69 FDA に申請中の対抗医薬品の概要：マールブルグウイルス (Marburg)

	フェーズ不明	フェーズ 1	フェーズ 2	フェーズ 3	フェーズ 4
治療					
予防 (ワクチン)		②オックスフォード大学 <b>【BPSC1001 (VSV Δ G-ZEBOV)】</b> ③ハンブルグ・エッペンドルフ医療センター <b>【rVSV-ZEBOV-GP】</b>	① ジュネーブ大学病院 <b>【VSV-ZEBOV Geneva】</b>		

表 2-70 FDA に申請中の対抗医薬品一覧：マールブルグウイルス (Marburg)

	フェーズ	企業名	薬剤名	タイトル
①	フェーズ 1/ フェーズ 2	ジュネーブ大学病院	VSV-ZEBOV Geneva	VSV-ZEBOV Geneva ワクチントライアル
②	フェーズ 1	オックスフォード大学	BPSC1001 (VSV Δ G-ZEBOV)	キリフィ、ケニアにおける新しいエボラワクチンの安全性及び免疫原性の評価
③	フェーズ 1	ハンブルグ・エッペンドルフ医療センター	rVSV-ZEBOV-GP	エボラウイルスワクチン (rVSV-ZEBOV-GP) の安全性、忍容性および免疫原性の評価

## 2.4.3 関連情報

表 2-71 マールブルグウイルス (Marburg) 対抗医薬品に関する報道情報 (1/2)

企業名	概要	薬剤名 /報道年月
Southwest Foundation for Biomedical Research	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biomedical Research 財団 (テキサス) エボラおよびマールブルグに対する研究段階でのワクチンの有効性試験に対して政府と 456,000 \$ の契約をした。</li> <li>同財団は、オランダの製薬会社 Crucell 社によって開発されたワクチンの動物試験を実施することが期待されている。</li> <li>U.S funding, \$456,000 (2010 年)</li> </ul> <p>(出典) Global Security Newswire, Jan 7, 2010 <a href="http://www.nti.org/gsn/article/new-contract-funds-marburg-ebola-vaccine-study/">http://www.nti.org/gsn/article/new-contract-funds-marburg-ebola-vaccine-study/</a></p>	2010 年 1 月
AVI BioPharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>エボラウイルスおよびマールブルグウイルスのワクチン開発のため BioPharma に対し、国防総省が \$2.91 億の予算化。</li> <li>4 段階に分かれた契約全てが実行に移された場合、二つのワクチンが FDA の承認を得るために必要な全ての開発および試験がまかなわれる。 AVI 社は、初期の契約において開発段階を完了させた。</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, Jul 20, 2010 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2010/07/news-scan-funds-fightin-g-ebola-marburg-pertussis-california-polio-angola">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2010/07/news-scan-funds-fightin-g-ebola-marburg-pertussis-california-polio-angola</a></p>	2010 年 7 月
Paragon Bioservices, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国陸軍感染症医学研究所 (US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases : USAMRIID) の、エボラおよびマールブルグウイルス開発を支援するための契約のため、\$499 万の予算化。</li> <li>USAMRIID のプロジェクトは、Paragon 社の virus-like protein vaccine および 精製技術を活用するものである。</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, Oct 22, 2010 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2010/10/news-scan-suspected-cho-lera-haiti-subway-salmonella-outbreak-evolving">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2010/10/news-scan-suspected-cho-lera-haiti-subway-salmonella-outbreak-evolving</a></p>	2010 年 10 月
エモリー大学, ジョージア工科大学, テキサスメディカル研究所	<ul style="list-style-type: none"> <li>エボラおよびマールブルグのワクチン開発を行う研究機関間の提携を支援する補助金。 NIH が \$540 万の予算化 (2011 年)</li> <li>Emory の研究者はウイルス感染を予防するための "virus-like particle (VLP) ワクチンを開発した。</li> <li>Ebola VLPs は免疫細胞の働きを刺激し、強力な抗体応答を誘発させることが確認され、免疫を誘発させる有効なワクチンとなりうることが示唆されている。</li> <li>また VLP と DNA ワクチンの化合物を投与することで、単一のワクチンを投与するよりも効果的な免疫応答が確認された。</li> </ul> <p>(出典) Global Security Newswire, May 4, 2011 <a href="http://www.nti.org/gsn/article/nih-provides-54-million-for-ebola-marburg-vaccine-project/">http://www.nti.org/gsn/article/nih-provides-54-million-for-ebola-marburg-vaccine-project/</a></p>	virus-like particle (VLP) vaccine /2011 年 5 月

表 2-72 マールブルグウイルス (Marburg) 対抗医薬品に関する報道情報 (2/2)

企業名	概要	薬剤名 /報道年月
Paragon Bioservices, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paragon 社の virus-like particle technology を使用し、University of Maryland School of Medicine and Harrisvaccines の協力の下、エボラウイルスおよびマールブルグウイルスのワクチンを開発する。</li> <li>Paragon 社の"VEE [Venezuelan equine encephalitis] Replicon Particle Trivalent Filovirus Vaccine"を開発、試験するこの契約の最初のフェーズは、\$1,500 万に相当する。</li> <li>DoD が\$1,500 万の予算化 (2012 年)</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, Jan 18, 2012 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/01/news-scan-h5n1-death-filovirus-vaccine-contract-cheap-anti-malarial">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/01/news-scan-h5n1-death-filovirus-vaccine-contract-cheap-anti-malarial</a></p>	VEE Replicon Particle Trivalent Filovirus Vaccine /2012 年 1 月
the University of Washington, the University of Texas, and Seattle-based Kineta Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>エボラ、マールブルグ、黄熱、その他の疾病の治療のための新薬開発に対する補助金。この補助金により、Kineta 社の小分子薬候補は臨床研究へ向け前進する。</li> <li>新薬開発に当たっては、Agonists of the Retinoic Acid Inducible Gene I (RIG-I) Innate Immune Pathway を利用する。RIG-I は、先天的な免疫システムを誘発させる分子状の「オン・オフ」スイッチである。</li> <li>NIH が\$810 万の予算化 (2012 年)</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, May 8, 2012 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/05/news-scan-funds-fight-ebola-plague-beef-product-plants-closing-european">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/05/news-scan-funds-fight-ebola-plague-beef-product-plants-closing-european</a></p>	2012 年 5 月
Bavarian Nordic	<ul style="list-style-type: none"> <li>天然痘ワクチン(modified Vaccinia Virus Ankara : MVA-BN) プラットフォームを使用して、マールブルグ病ワクチンを開発することに対する補助金。</li> <li>NIH が\$1,790 万の予算化 (2012 年)</li> </ul> <p>(出典) University of Minnesota, Center for Infectious Disease Research and Policy, News &amp; Perspective, Featured News Topics, Nov 16, 2012 <a href="http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/11/news-scan-airborne-ebola-marburg-fmd-vaccine-funds-fungal-meningitis-update">http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2012/11/news-scan-airborne-ebola-marburg-fmd-vaccine-funds-fungal-meningitis-update</a></p>	2012 年 11 月

## 2.5 ラッサウイルス (*Lassa*)

### 2.5.1 概要

#### (1) 概要

ラッサ熱は西アフリカー帯にみられる急性ウイルス感染症であり、いわゆるウイルス性出血熱 4 疾患の一つである。“ラッサ”とは 1969 年に最初の患者が発生した村の名に由来する。ラッサウイルス (*Lassa virus*) はアレナウイルス科に属し、自然宿主は西アフリカー帯に生息する野ネズミの一種であるマストミス (*Mastomys natalensis*) である。当初は集団発生としては主に院内感染がみられたが、1970 年代 (72~74 年頃) にウイルスが分離され性状が分かり、伝播経路が判明してからは、ナイジェリアを除き院内感染は激減した。米国厚生省の CDC が西アフリカ最西端のシエラレオネに調査研究基地を置き、1976 年以来 20 年間にわたって調査した結果、致死率は感染者の 1~2% であることも疫学的に判明した。本症の非流行地への輸入例は現在まで 23 例みられる。

18 例目としては、わが国でシエラレオネから帰国した人に 1987 年 3 月ラッサ熱が発症したが、幸い回復した。19 例目は米国で、1989 年 1 月ナイジェリアからの帰国者において死亡 6 時間前に診断が確定された。2000 年にはシエラレオネから英、ドイツ、オランダに各 1 例、ナイジェリアからドイツに 1 例の計 4 例の輸入例があった。

#### (2) 疫学

ラッサ熱は、ウイルスを保有するマストミスが生息するナイジェリアからシエラレオネ、ギニアに至るアフリカー帯、および中央アフリカ共和国などで局地的流行状態にあり、それらの地域でラッサウイルスを有するマストミス、患者、感染者 (抗体陽性者) がみられる。年間 20~30 万人程の感染者があると推定されている。

シエラレオネの 15 村の調査では抗体保有率は 8~52% で、純農村型村落で高く、外部との交流の多い地域では低い。また、都市ではみられない。抗体保有率は年齢と共に上昇し、50 歳代でピークに達する。マストミスのウイルス保有率も村落により異なり、0~80% である。マストミスの生息状態、ヒトでの感染率からみて、ラッサ熱は西アフリカー帯の日常生活に密着した風土病ともいえる疾患である。シエラレオネ以外の国では CDC が実施したような詳細な調査はなく、実態は不明である。ナイジェリアでは 1989 年、1992 年と院内感染で多数の感染者と死亡者が発生している。ウイルスを保有するマストミスの尿や唾液中には多量のウイルスが排出されるが、マストミスは病気にはならず、ヒトへの感染はそれらとの接触 (手、足の目に見えない傷) や咬まれることなどによる。ヒトからヒトへは血液、体液など (粘膜の接触を含む) で感染拡大がおこる。院内感染は基本的医療材料、すなわち手袋、ガウン、マスク、ゴーグル、長靴などの不足によることが多い。また、注射器の不足により汚染注射器を繰り返し使用することも、エボラ出血熱と同様に感染拡大の主要原因とな



っている。1975年までにウイルスの性状解析がほぼ終わり、感染経路が明らかにされてからは、ナイジェリア以外では院内感染はほとんど起きてはいない。

また、血液や体液による接触感染以外の感染例(空気感染など)はみられてはいない(CDCのフィールドおよび4,400人の患者調査による)。すなわち、医療機関の構造がいかに貧しくても、接触感染を防ぐ手段があれば伝播は起こらない。

### (3) 病原体

ラッサウイルスは1本鎖RNAとエンベロープを持ち、アレナウイルス科に属する。このウイルスはアフリカにしか存在しないが、ヒトに病気を起こすアレナウイルス科のウイルスには他に、マチュポ(ボリビア出血熱)、フニン(アルゼンチン出血熱)、グアナリト(ベネズエラ出血熱)、サビア(ブラジル出血熱)の4種が知られており、いずれも南米に存在する。その他世界中に存在するものとしてLCM(lymphocytic choriomeningitis virus)が知られている。いずれも野ネズミが自然界の宿主であるが、前4者はレベル4に属し、ウイルスを増殖させるためには最高度安全実験施設(いわゆるP4実験室)が必要となる。患者の退院の指標は血液、尿からウイルスが分離されないこととされている。

#### 2.5.2 対抗医薬品・診断薬の開発状況

2015年2月末現在、FDAに申請されているラッサウイルスの対抗医薬品は、表2-73のとおりである。なお、診断薬については申請中のものは確認されなかった。

表 2-73 FDA に申請中の対抗医薬品の概要：ラッサウイルス (Lassa)

	フェーズ不明	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	フェーズ4
治療	USGI Medical 【G130163】		② 米国陸軍医学研究司令部 【Ribavirin】		
予防 (ワクチン)					

表 2-74 FDA に申請中の対抗医薬品一覧：ラッサウイルス (Lassa)

	フェーズ	企業名	薬剤名	タイトル
①	フェーズ2	米国陸軍医学研究司令部   Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	静脈内 Ribavirin	軍医療施設における静脈内 Ribavirin を使用したウイルス性出血熱の治療
②	—	国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)、 国立衛生研究所・臨床センター(NIH/CC)		マリの農村部におけるラッサ熱の血清有病率および発生率の研究

## 2.5.3 FDA 申請中の臨床試験概要

表 2-75 FDA に申請中の臨床試験内容：ラッサウイルス (Lassa) ①

NCT No.	NCT00992693		Phase	Phase 2
タイトル	Treatment of Viral Hemorrhagic Fevers With Intravenous Ribavirin in Military Treatment Facilities 軍医療施設における静脈内 Ribavirin を使用したウイルス性出血熱の治療			
概要	This is a Phase 2 study of the safety and efficacy of Intravenous (IV) Ribavirin in treating patients presenting with a probable or suspected case of viral hemorrhagic fever (either Crimean Congo or Lassa Fever) at a military medical treatment hospital. All patients will be treated with a 10 day course of IV Ribavirin if they meet all the inclusion and none of the exclusion criteria. 本研究は、軍医療施設でウイルス性出血熱（クリミア・コンゴ出血熱およびラッサ熱）に感染の可能性あるいは疑いを示す患者の治療における、静脈内 Ribavirin の安全性および有効性研究である(Phase 2)。全ての患者は、治療において全ての組み入れ基準を満たし、どの除外基準にも当てはまらない場合に、静脈内 Ribavirin を 10 日間投与される。			
実施機関	U.S. Army Medical Research and Materiel Command Valeant Pharmaceuticals International, Inc.			
協力機関	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.			
詳細説明	Previous studies with intravenous (IV) Ribavirin have shown IV Ribavirin as a promising treatment for both infections. This study will provide experience in U.S. Department of Defense associated treatment facilities in the use of IV Ribavirin for the experimental treatment of viral hemorrhagic fevers primarily among U.S. Service personnel deployed to disease-endemic areas. 静脈内 Ribavirin に関する先行研究は、それが両感染症に対する有望な治療薬であることを明らかにした。本研究は、主として疾病の流行地域に配備された米陸軍人の間で発生したウイルス性出血熱の実験的治療における静脈内 Ribavirin 使用に関して医療機関と提携する国防総省に経験を提供するだろう。			
研究タイプ	The rationale for conducting the study is a) to allow the DoD to gain experience in treating VHF b) to offer this experimental but promising therapy to patients with probable or suspected VHF c) to collect safety data while obtaining experience using Ribavirin.			
デザイン	安全性・有効性試験／単群／非盲検／治療目的			
対象疾患	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Lassa Fever			
介入・対照の内容 (詳細)	Drug: Ribavirin (Virazole) Injection The drug is to be administered in a volume of 50-100 ml of normal saline to be infused over 30-40 minutes. 1) Loading dose: 33 mg/kg (maximum dose 2.64 g)(1 dose) 2) Followed by a dose of 16 mg/kg (max dose 1.28 g) every 6 hours for the first 4 days (15 doses) 3) Followed by a dose of 8 mg/kg (maximum dose 0.64 g) every 8 hours for the subsequent 6 days (18 doses) Ten day course of treatment with follow up between day 28 to day 60. Other Name: Virazole Injection, 100 mg/ml Drug: Ribavirin (Virazole) Injection 1) 負荷投与量: 33 mg/kg (極量 2.64 g)(1回投与) 2)続いて、最初の4日間は6時間毎に16 mg/kg (max dose 1.28 g)投与 (15回投与) 3) 続く6日間は8時間毎に8 mg/kg(極量 0.64 g) 投与 (18回投与) day28 から day60 までの追跡を伴う10日間の治療 別名: Virazole Injection, 100 mg/ml			
性別	Both	対象年齢	Child Adult	
登録数	50	資金提供	U.S. Fed Industry	
申請日	2009年10月	開始日	2009年9月	
終了予定	2014年9月	最終更新	2014年7月	
URL	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992693">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992693</a>			

表 2-76 FDA に申請中の臨床試験内容：ラッサウイルス (Lassa) ②

NCT No.	NCT02311387	Phase	Phase
タイトル	Seroprevalence and Incidence of Lassa Fever in the Rural Commune of Sibirila, District of Bougouni, Mali		
	マリの農村部におけるラッサ熱の血清有病率および発生率の研究		
概要	<p>Background:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lassa fever is very similar to other diseases that cause fever, such as malaria and yellow fever. People get Lassa fever from mice. A person can get Lassa fever from mice urine and droppings. When a group of researchers tested the mice in Soromba, Mali, they found that many were infected with Lassa fever. Lassa fever may also be passed through body fluids (like blood or semen) of people infected with Lassa fever. Researchers want to study this disease to help the government better protect the health of people in Sibirila.</li> </ul> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To find out how many people in Sibirila have ever had Lassa fever. Also, to measure how many people get the disease every year.</li> </ul> <p>Eligibility:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- People age 6 months and older who are residents of Soromba, Bamba, or Banzana with no plans to relocate within 1 year.</li> </ul> <p>Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Households will be randomly selected to participate in the study.</li> <li>• Participants will have up to 20 drops of blood collected from the finger or heel.</li> <li>• Participants will be asked about their age. They will be asked if they have ever had a fever and if they have ever seen mice in or around their home.</li> <li>• Researchers will come back in 1 year and take another drop of blood from the participant. Participants will be asked the same questions.</li> <li>• If a participant has a fever at any time during the year, he or she should go to the health center. Researchers will collect a few drops of blood to test for Lassa fever.</li> </ul> <p>背景：ラッサ熱は、マラリアおよび黄熱のように発熱を伴う他の疾病に非常に類似している。人間はネズミからラッサ熱に感染する。ある研究チームがマリの Soromba においてネズミを調査した際、その多くがラッサ熱に感染していることが明らかとなった。また、ラッサ熱はラッサ熱に感染した患者の体液（血液や精液など）を通じて感染する。Sibirila 政府の公衆衛生事業を支援するため、この疾病の研究が進められている。</p> <p>目的：Sibirila におけるラッサ熱感染者数を把握することにある。また、毎年のラッサ熱感染者数を測定する。</p> <p>対象：1年以内に移転する予定の無い Soromba、Bamba、あるいは Banzana に住む6ヶ月以上の人間</p> <p>計画：研究に参加する世帯は無作為に選ばれる</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・参加者の指あるいはかかとから20滴までの血液を採取する</li> <li>・参加者には年齢が問われる。彼らはこれまでに発熱したことがあるか、また、これまでに自宅あるいはその周辺でネズミを見たことがあるかを質問される</li> <li>・1年後、研究者は再び参加者から血液を採取する。参加者には前回と同じ質問がなされる</li> <li>・その1年の間に発熱した参加者は、医療機関にかからなければならない。研究者はラッサ熱かどうかを確認するために血液を数滴採取する。</li> </ul>		
実施機関	国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)、国立衛生研究所・臨床センター(NIH/CC)		
協力機関	—		
詳細説明	<p>Throughout West Africa as many as 300,000 people are infected annually with Lassa virus, resulting in approximately 5,000 deaths. Most commonly, contact with infected rodent hosts (<i>Mastomys natalensis</i>), or ingestion / inhalation of virus laden particles is the source of human infection. However, person-to-person transmission is also well documented and can result in outbreaks, especially in nosocomial settings. Infection in pregnancy, especially the third trimester, is particularly severe with maternal mortality rates estimated at 20% and fetal mortality rates nearing 100%. A survey of rodents captured in the village of Soromba (rural commune of Sibirila, district of Bougouni, Mali) found that 25% of <i>Mastomys natalensis</i> had evidence of Lassa virus infection.</p> <p>The purpose of this study is to determine the proportion of people who have been</p>		

	<p>previously exposed to Lassa virus, as well as the one-year incidence of infection in three villages within the rural commune of Sibirila, district of Bougouni. We will obtain 2 fingerstick blood samples (approximately one year apart) from each of approximately 600 participants aged greater than or equal to 6 months. Participants will be passively followed for one year and asked to present to their local health center if they have a fever. Elucidation of the prevalence of Lassa virus infection in the populations living in or near Sibirila may help Malian authorities to improve surveillance and/or local diagnostics. Accurate identification of Lassa virus infections in humans will help reduce the morbidity and mortality of those living in this area.</p>		
	<p>西アフリカ全体で、毎年 300,000 人程がラッサウイルスに感染し、およそ 5,000 人が死亡している。ヒトへの感染源として最も多いのは、ウイルスに感染したげっ歯類の宿主(Mastomys natalensis)への接触、あるいはウイルスを帯びた粒子を摂取・吸入することによる。しかし、ヒトからヒトへの感染もまた、実証されており、とりわけ病院内で突発する可能性がある。妊娠中、とりわけ第三期における感染は、妊産婦死亡率が推定 20%ととりわけ深刻であり、胎児死亡率はほぼ 100%である。Soromba (rural commune of Sibirila, district of Bougouni, Mali)村で捕獲されたげっ歯類に関する調査では、Mastomys natalensis のうち 25%がラッサウイルスに感染した形跡を有していることが明らかとされた。この研究の目的は、rural commune of Sibirila, district of Bougouni 内の三つの村における1年間の感染数とともに、それまでにラッサウイルスに感染したことのある人の割合を明らかにすることである。生後 6 ヶ月以上のおよそ 600 名の被験者のそれぞれから、2つのフィンガー・スティック（おおよそ 1 年の間隔を空けた）による血液サンプルを収集する。被験者は受動的に 1 年間調査を続け、発熱したかどうかを地域の医療機関に申告するよう求められる。</p> <p>Sibirila およびその近郊にすむ集団におけるラッサウイルス感染の流行を解明することは、マリ当局のサーベイランスあるいはまた local diagnostics を支援することになるであろう。ヒトにおけるラッサウイルス感染を正確に確認することは、この地域に住む人々の罹患率および死亡率を低下させることにつながるであろう。</p>		
研究タイプ	観察研究		
デザイン	前向き		
対象疾患	Lassa Virus Infection		
介入・対照の内容	Not Provided		
性別	Both	対象年齢	Child   Adult   Senior
登録数	600	資金提供	NIH
申請日	2014 年 12 月	開始日	2014 年 11 月
終了予定	2016 年 1 月	最終更新	2014 年 12 月
URL	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311387">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311387</a>		

## 2.5.4 関連情報

表 2-77 ラッサウイルス (Lassa) 対抗医薬品に関する報道情報

企業名	概要	薬剤名 /報道年月
Tulane University, Corgenix 社	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ラッサ熱を治療・予防するための薬剤を開発することを目的とし、Lassa virus proteins に関する新たな B 細胞エピトープを特定することに焦点を当てた研究に対する補助金。</li> <li>• ラッサ熱の予防あるいは発生過程における液性免疫の役割を明らかにすることを目標とする。研究では、ラッサウイルスに感染した患者から多様なモノクローナル抗体を採取する。これらの抗体に関しては、ラッサ熱の深刻な症状を防ぐ能力を有するかどうか、また、西アフリカでラッサ熱を治療および予防する際に利用できるかどうか評価される。</li> <li>• NIH が\$15,244,927 の予算化 (2010 年)</li> </ul> <p>(出典) Homeland Security News Wire, February 10, 2010  <a href="http://www.homelandsecuritynewswire.com/tulane-university-corgenix-awarded-15000000-expand-lassa-fever-research">http://www.homelandsecuritynewswire.com/tulane-university-corgenix-awarded-15000000-expand-lassa-fever-research</a></p>	Lassa virus proteins /2010 年 2 月
The Scripps Research Institute (TSRI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIH が TSRI へラッサ熱の研究に対して\$660 万の補助金。</li> <li>• 研究の焦点である自然免疫応答 (インターフェロン、サイトカイン、炎症細胞) および 獲得免疫応答 (T および B 細胞、抗体) の出血熱ウイルス感染に対する反応に関して、現在までのところ、明らかにされた点は多くない。</li> <li>• NIH が\$660 万の予算化 (2014 年)</li> </ul> <p>(出典) GLOBAL BIODEFENSE, October 14, 2014  <a href="http://globalbiodefense.com/2014/10/14/scripps-awarded-6-6m-investigate-deadly-lassa-virus/">http://globalbiodefense.com/2014/10/14/scripps-awarded-6-6m-investigate-deadly-lassa-virus/</a></p>	TSRI /2014 年 10 月

## 2.6 リシン (Ricin)

### 2.6.1 概要

#### (1) 特徴

感染を起こす病原体ではないが、知られている毒素の中で最も致死性の高い毒素である。一つの分子で一つの細胞全体を殺すことができる。一方でこの毒素は非常に一般的な毒素でもある。リシンは、世界中の庭や野山で見られ、油を採るため広く栽培されている。CDC(アメリカ疾病管理予防センター)は、生物戦やバイオテロリズムで兵器として使われると深刻な脅威になるものとしてリシンを分類している。

- 毒性：リボソームを不活性化させ（細胞におけるたんぱく質の合成を阻害）、最終的には細胞を殺す
- ヒトへの有用性：抗体(antibody)が持っている目標を定める能力とリシンの A 鎖が持つ毒性とを組み合わせた 免疫毒素(immunotoxin)と呼ばれる新型の治療分子。抗体はがん細胞だけに結合するものが選ばれていて、毒性は破壊したいがん細胞へ直接効くことになる。

#### (2) 発生事例

2013 年の 4 月にアメリカでバラク・オバマ大統領宛の手紙の中にリシンが混入されているものをシークレットサービスが発見した。10 年前の事例同様ホワイトハウス近くの郵便物を仕分ける施設で発見されたため、大統領の手元には届いていない。

2013 年の 5 月にニューヨーク市のマイケル・ブルームバーグ市長（当時）および彼が支援する団体「不法な銃に反対する市長たち (Mayors Against Illegal Guns)」のもとに送られてきた手紙からリシンが検出された。

#### (3) 予防

ヒト用のワクチン（予防接種）や抗毒素はない。リシン毒素で汚染されたものは水と石鹼で洗い流すのが効果的。また、十分な加熱によって不活性化することができる。

### 2.6.2 対抗医薬品・診断薬の開発状況

#### (1) 現在の対抗医薬品・診断薬の開発状況

2015 年 2 月末現在、FDA に申請されているリシンの対抗医薬品は、表 2-78 のとおりである。なお、診断薬については申請中のものは確認されなかった。

表 2-78 FDA に申請中の対抗医薬品の概要：リシン (Ricin)

	フェーズ不明	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	フェーズ4
治療					
予防 (ワクチン)		①U.S.Army 【RVEc ワクチン】			

表 2-79 FDA に申請中の対抗医薬品一覧：リシン (Ricin)

	フェーズ	企業名	薬剤名	タイトル
①	フェーズ1	米国陸軍医学研究司令部	RVEc ワクチン	リシンに対するワクチン (RVE c) 安全性および免疫原評価試験



## 2.6.3 FDA 申請中の臨床試験概要

表 2-80 FDA に申請中の臨床試験内容：リシン (Ricin) ①

NCT No.	NCT01317667		Phase	Phase 1
タイトル	Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Ricin Toxin A-Chain Vaccine (RVEc™)			
	リシンに対するワクチン (RVEc) 安全性および免疫原評価試験			
概要	<p>This study is a Phase 1, escalating, multiple-dose, single-center study to evaluate the safety and immunogenicity of the RVEc vaccine.</p> <p>The two principal hypotheses to be tested are: RVEc vaccine will display an acceptable safety profile as determined by adverse event data and RVEc vaccine will elicit ELISA immunoglobulin G (IgG) titers greater than or equal to 1:500 and toxin-neutralizing antibody (TNA) anti-ricin toxin-neutralizing antibody titers greater than or equal to 1:50 in vaccine recipients.</p> <p>本研究は、RVEc ワクチンの安全性および免疫原性評価のための Phase1 での段階的、反復投与、単施設試験である。</p> <p>検証された二つの主要な仮説は下記の通りである。まず、RVEc ワクチンは、有害事象データによって決定される受容可能な安全性プロファイルを表示するであろうこと。そして、RVEc ワクチンはワクチン被験者において、1:500 以上あるいはそれと同等の ELISA immunoglobulin G (IgG) titers、および 1:50 以上あるいはそれと同等の toxin-neutralizing antibody (TNA) anti-ricin toxin-neutralizing antibody titers を誘発することである。</p>			
実施機関	U.S. Army Medical Research and Materiel Command			
協力機関	United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases			
詳細説明	Not Provided			
研究タイプ	介入試験			
デザイン	無作為化 / 安全性試験 / 並行群間比較試験   非盲検			
対象疾患	Ricin			
介入・対照の内容	Biological: RVEc   Biological: RVEc   Biological: RVEc			
介入・対照の内容 (詳細)	Biological: RVEc Other Name: Recombinant Ricin Toxin A-Chain 1-33/44-198 (rRTA 1-33/44-198) Vaccine Biological: RVEc 別称: Recombinant Ricin Toxin A-Chain 1-33/44-198 (rRTA 1-33/44-198) Vaccine			
性別	Both	対象年齢	Adult	
登録数	30	資金提供	U.S. Fed	
申請日	2011年3月	開始日	2011年3月	
終了予定	2014年3月	最終更新	2014年2月	
URL	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317667">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317667</a>			

## 2.6.4 関連情報

表 2-81 リシン (Ricin) 対抗医薬品に関する報道情報

企業名	概要	薬剤名 /報道年月
Soligenix, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soligenix 社のリシンワクチンである Rivax と組み合わせた場合に、リシン曝露の影響を予防する可能性を有する熱安定化技術の開発を進めるための補助金。</li> <li>• NIH が\$2,470 万の予算化 (2014 年)</li> </ul> <p>(出典) Bio Prep Watch, September 23, 2014  <a href="http://bioprepwatch.com/countermeasures/medical/soligenix-awarded-contract-to-develop-ricin-vaccine-technology/339493/">http://bioprepwatch.com/countermeasures/medical/soligenix-awarded-contract-to-develop-ricin-vaccine-technology/339493/</a></p>	2014 年 9 月
Soligenix, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RiVax™-Ricin Toxin Vaccine に関する研究、開発。</li> <li>• Phase1 における研究では、安全性およびリシンに特異的な抗体の induction が確認された。</li> <li>• NIAID、6 年間にわたる\$2,470 万の補助金 (2015 年)</li> </ul> <p>(出典) Soligenix, Inc., January 7, 2015  <a href="http://www.soligenix.com/pdfs/soligenix_corporate_presentation_01-07-15.pdf">http://www.soligenix.com/pdfs/soligenix_corporate_presentation_01-07-15.pdf</a></p>	RiVax™-Ricin Toxin Vaccine /2015 年 1 月

## 2.7 ボツリヌス毒素 (Botulinum)

2.7.1 概要<sup>16</sup>

## (1) 特徴

ボツリヌス中毒は、主に食品中にボツリヌス菌の増殖で産生されるボツリヌス毒素の摂取により発生するボツリヌス食中毒と、乳児に発生する乳児ボツリヌス症等に分類される。

意図的な攻撃において、吸入ボツリヌス中毒、胃腸内ボツリヌス中毒が発生することも予想されている。

ボツリヌス毒素の吸入後約 6 時間で、複視、嚥下困難、瞳孔拡張、そして下垂症などの脳神経障害の徴候を示す下行性麻痺を呈するようになる。これは人口呼吸器を必要とする呼吸不全にまで進行する。発熱と精神状態の変化は生じない。

ボツリヌス中毒の診断は主に臨床診断であり、汚染された物質、血液、あるいは便中の毒素を培養し、マウスバイオアッセイ（生物学的検定）により検出・確認される。また、神経伝導速度検査などの新しい検査方法も開発中である。より新しい方法では PCR ベースの検知を行う。

現在までに、8つのボツリヌス毒素（A から H）が知られており、どのタイプが発生しているのかを知ることで曝露の出所に関する疫学的な手がかりを得ることができる。例えば、G 型毒素はヒトにおいては自然発生せず、E 型毒素はおもに魚介類で発見される。

## (2) 治療

ボツリヌス中毒の治療では、FDA に承認され、おもに CDC から入手できるウマ由来の 7 価(A-G)抗毒素が投与される。乳児ボツリヌス中毒に使用される Baxter Healthcare 社の 2 価ヒト由来抗毒素（BabyBIG）は意図的な攻撃があった場合、投与されるべきでない。

吸入ボツリヌス中毒の診断では、集中治療室への入院や人口呼吸器の使用を検討するとともに、切迫した呼吸不全のあらゆる徴候を迅速に把握する必要がある。また、抗毒素の馬の起源を考えると、過敏症の可能性もある。

ボツリヌス毒素に対するワクチンは存在しないが、抗毒素が毒素に対する宿主免疫を誘導する可能性があるため、ワクチンとして使用される場合に有効であり得る。

高リスクの場面で働く人々に対するワクチン接種プログラムは終了した。

なお、ボツリヌス中毒は感染性の疾病ではないため、感染の抑制には標準予防策で十分である。

<sup>16</sup> “Clinical Management of Potential Bioterrorism-Related Conditions”, Amesh A. Adalja, et., New England Journal of Medicine 2015;March 5

## 2.7.2 対抗医薬品・診断薬の開発状況

(1) 重点戦略<sup>17</sup>

PHEMCE 戦略実行計画においてボツリヌス毒素の対抗医薬品・診断薬の開発は、重点対象の一つとされている。ボツリヌス毒素に対する対抗医薬品は、2004年バイオシールド法に基づき研究開発が進められており、7価ボツリヌス抗毒素 (a heptavalent botulinum antitoxin) が FDA 動物ルールの承認を受けた。

その他、ボツリヌス毒素に対する戦略実行計画は、表 2-82 のように定められている。

表 2-82 PHEMCE 戦略実行計画におけるボツリヌス毒素の戦略

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7価ボツリヌス抗毒素(BAT) の長期的な供給を確立、維持する</li> <li>• 製造コストおよび備蓄コストを低下させる次世代ボツリヌス治療薬を開発する</li> <li>• 長期的な製造のための持続可能なプラットフォームへ移行する</li> </ul> |
|--|

このような戦略目標に対して、各組織では以下のような方針を示している。

- NIH: 次世代ボツリヌス抗毒素モノクローナル抗体を評価する。ボツリヌス中毒血清型 A は Phase 1 試験を終了。ボツリヌス血清型 B&E、血清型 C&D についても臨床試験段階に進める。血清型 F&G 候補は最終選択を行っている。
- PHEMCE: CDC や他のパートナーとの協力の下、ボツリヌス毒素 H について評価。

## (2) 現在の対抗医薬品・診断薬の開発状況

2015年2月末現在、FDA に申請されているボツリヌス毒素の対抗医薬品は、表 2-83 のとおりである。なお、診断薬については申請中のものは確認されなかった。

<sup>17</sup> HHS, 2014 PHEMCE Strategy and Implementation Plan, 2014, <http://www.phe.gov/Preparedness/mcm/phemce/Documents/2014-phemce-sip.pdf>