

7. ボツリヌス毒素 (Botulinum)

表 2-83 FDA に申請中の対抗医薬品の概要：ボツリヌス毒素 (Botulinum)

	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)	Cangene Corporation		③ カリフォルニア州公衆衛生局 (Investigational Recombinant Botulinum Vaccine A/B (rBV A/B))	① DynPort ワクチンカンパニー [rBV A/B]	

表 2-84 FDA に申請中の対抗医薬品一覧：ボツリヌス毒素 (Botulinum)

	フェーズ	企業名	薬剤名	タイトル
①	フェーズ3	DynPort ワクチンカンパニー-LLC, A CSC Company	rBV A/B	健康な成人における遺伝子組み換えボツリヌスワクチン (rBV A/B)、安全性・有効性試験
②	フェーズ2	カリフォルニア州公衆衛生局	遺伝子組み換えボツリヌスワクチン (A/B (rBV A/B))	治験5価ボツリヌストキソイドで免疫した被験者における遺伝子組み換えボツリヌスワクチン(rBV A/B)の安全性、忍容性、および免疫原性試験
③	—	Cangene Corporation	Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) (BAT®)	ボツリヌス抗毒素を使用して治療した患者における安全性および臨床結果評価の記録

2.7.3 FDA 申請中の臨床試験概要

表 2-85 FDA に申請中の臨床試験内容：ボツリヌス毒素 (Botulinum) ①

NCT No.	NCT01940315	Phase	Phase 3
タイトル	Phase 3, Randomized, Safety, Lot Consistency and Clinical Benefit Study of Recombinant Botulinum Vaccine A/B 健康な成人における遺伝子組み換えボツリヌスワクチン (rBV A/B)、安全性・有効性試験		
概要	This Phase 3 clinical trial is a double blind, placebo-controlled, randomized, multicenter investigation of rBV A/B in male and female healthy adults 18 to 55 years of age. 18 歳から 55 歳までの健康な男女被験者における、二重盲検、プラセボ対照、無作為、多施設間での rBV A/B の研究		
実施機関	DynPort Vaccine Company LLC, A CSC Company		
協力機関	—		
詳細説明	Currently, there are no licensed vaccines or pre-exposure prophylactic medical countermeasures available to provide protection against botulism. The rBV A/B is under development to provide protection of adults 18 to 55 years of age from fatal botulism caused by inhalational intoxication with botulinum neurotoxin complex (BoNT) serotype A, subtype A1 (BoNT/A1) and botulinum neurotoxin complex serotype B, subtype B1 (BoNT/B1). Volunteers will not be exposed to botulism. Protective antibody titers will be measured in serum after vaccination. 現在、ボツリヌス毒素から防御するために使用できる認可ワクチンあるいは曝露前の予防対応策は存在しない。botulinum neurotoxin complex (BoNT) serotype A、subtype A1 (BoNT/A1) および botulinum neurotoxin complex serotype B, subtype B1 (BoNT/B1) を吸入したことによる致命的なボツリヌス中毒から、18 歳から 55 歳までの成人を保護するために rBV A/B が開発されている。被験者がボツリヌス中毒に曝露することはない。抗体価は、ワクチン投与後の血清中で測定される。		
研究タイプ	介入試験		
デザイン	無作為化／安全性・有効性試験／並行群間比較試験／予防目的／二重盲検(目的, Caregiver, 評価者,アウトカム評価機関)		
対象疾患	Botulism		
介入・対照の内容	Biological: rBV A/B Biological: Placebo (USP sterile saline for injection)		
介入・対照の内容 (詳細)	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: rBV A/B 0.5 mL dose of rBV A/B (40 µg) given at Days 0, 28 ± 5 days, and 182 ± 9 days • Biological: Placebo (USP sterile saline for injection) 0.5 mL dose of Placebo will be given at Days 0, 28 ± 5 days, and 182 ± 9 days • Biological: rBV A/B rBV A/B (40 µg)0.5 mL を Days 0、28 ± 5 日、および 182 ± 9 日に投与 • Biological: プラセボ (USP sterile saline for injection) Placebo0.5 mL を Days 0、28 ± 5 日、および 182 ± 9 日に投与 		
性別	Both	対象年齢	18～55 歳
登録数	6174	資金提供	Industry
申請日	2013 年 9 月	開始日	
終了予定		最終更新	2013 年 11 月
URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940315		

表 2-86 FDA に申請中の臨床試験内容：ボツリヌス毒素 (Botulinum) ②

NCT No.	NCT01701999		Phase	Phase 2
タイトル	Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of Investigational Recombinant Botulinum Vaccine A/B (rBV A/B) in Volunteers Previously Immunized With Investigational Pentavalent Botulinum Toxoid			
	治験 5 価ボツリヌストキソイドで免疫した被験者における遺伝子組み換えボツリヌスワクチン(rBV A/B)の安全性、忍容性、および免疫原性試験			
概要	Study rBV A/B-CL-001 is a Phase 2b, 2-part, open-label, uncontrolled study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of a single dose of recombinant botulinum vaccine A/B (rBV A/B) for the production of BabyBIG in volunteers previously immunized with the pentavalent botulinum (PBT) toxoid. This study is designed to determine neutralizing antibody levels for botulinum toxin types A and B in healthy subjects who were previously immunized with the PBT for occupational protection and who receive the rBV A/B. Subjects with titers of the neutralizing antibodies against the toxins would be candidates for plasma donation for BabyBIG production.			
	rBV A/B-CL-001 研究は、5 価ボツリヌス毒素(PBT) に免疫した被験者において BabyBIG を製造するにあたり、recombinant botulinum vaccine A/B (rBV A/B)一回量 の安全性、忍容性、そして免疫原性を評価するための Phase2b、2-part、オープンラベル、非対照研究である。本研究は、PBT に免疫し、また rBV A/B を投与した健康な被験者において、A 型および B 型ボツリヌス毒素の中和抗体レベルを定めるよう計画されている。ボツリヌス毒素に対する中和抗体の力価を有する被験者は、BabyBIG の血漿輸血の候補となる。			
実施機関	California Department of Public Health			
協力機関	—			
詳細説明	Not Provided			
研究タイプ	介入試験			
デザイン	Endpoint Classification: 安全性・有効性試験 Intervention Model: 単群 非盲検			
対象疾患	Botulism			
介入・対照の内容	Biological: rBV A/B			
介入・対照の内容 (詳細)	Biological: rBV A/B rBV A/B injections will consist of a single 40 µg injection of total antigen (20 µg of Antigen A and 20 µg of Antigen B) adsorbed to 0.2% (wt/vol) Alhydrogel™, in a total dose volume of 0.5 mL. The vaccine will be administered by intramuscular injection in the deltoid muscle, preferably in the nondominant arm.			
	Biological: rBV A/B rBV A/B injections will consist of a single 40 µg injection of total antigen (20 µg of Antigen A and 20 µg of Antigen B) adsorbed to 0.2% (wt/vol) Alhydrogel™, in a total dose volume of 0.5 mL. ワクチンは、筋肉内注射によって利き腕ではない方の三角筋へ投与される。			
性別	Both	対象年齢	Adult Senior	
登録数	83	資金提供	Other	
申請日	2012 年 10 月	開始日	2013 年 2 月	
終了予定	2014 年 12 月	最終更新	2014 年 1 月	
URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701999			

表 2-87 FDA に申請中の臨床試験内容：ボツリヌス毒素 (Botulinum) ③

NCT No.	NCT02055183	Phase	—
タイトル	Registry for the Evaluation of Safety and Clinical Outcomes in Patients Treated With Botulinum Antitoxin ボツリヌス抗毒素を使用して治療した患者における安全性および臨床結果評価の記録		
概要	<p>The purpose of the Registry will be to evaluate patient safety following Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) (BAT®) administration in adult and pediatric patients with a confirmed or suspected exposure to botulinum toxin. This Registry is intended to serve as an active surveillance system to further assess the safety profile for BAT® and to quantify the occurrence of unexpected adverse events, given that the current safety database is considered too small to reliably identify unexpected risks.</p> <p>Registry の目的は、以下のボツリヌス抗毒素 7 型 Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) (BAT®) を、ボツリヌス毒素への曝露が確認あるいは疑われる成人および小児患者へ投与する際の安全性を評価することにある。現行のセーフティ・データベースが小さすぎて確実に予期しないリスクを特定できないことを考慮し、Registry は、BAT® の安全性プロファイルをさらに評価し、予期しない副作用の発生を定量化するため、サーベイランスシステムとして役割を果たす予定である。</p>		
実施機関	Cangene Corporation		
協力機関	—		
詳細説明	<p>Objectives: The primary objective of the Registry is to estimate the absolute risk (incidence rates) of hypersensitivity /allergic reactions, including serum sickness, febrile reactions, hemodynamic instability, bradycardia, and other serious adverse events in pediatric and adult patients who are administered Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) (BAT®).</p> <p>The secondary objectives of the Registry are to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluate the safety of BAT used to treat patients with a confirmed or suspected exposure to botulinum toxin. • Collect and summarize clinical outcome information in patients treated with BAT. • Validate the design of a patient Registry to be implemented in the event of a mass botulinum toxin exposure scenario. <p>Subject Population: The base population will include all patients in the United States of America with a confirmed or suspected exposure to botulinum toxin who are treated with BAT. There are no age or gender restrictions.</p> <p>Sample Size: The study size goal is enrollment of a minimum of 100 patients into the Registry during a 3-year recruitment period, including at least 10 pediatric patients under the age of 17-years. Enrollment into the Registry will be closed once the minimum sample size has been achieved or after 3-years, whichever occurs last.</p> <p>Registry Location: Any hospitals /facilities treating a patient with a confirmed or suspected exposure to botulinum toxin who was treated with BAT from the Center for Disease Control and Prevention Strategic National Stockpile or State stockpiles are eligible for participation.</p> <p>Registry Design: Noninterventional, retrospective, observational phase 4 patient Registry.</p> <p>All patients treated with BAT will be asked to participate in the Registry; the data obtained aim to better define the absolute risk (incidence rates) of hypersensitivity/allergic reactions, including serum sickness, febrile reactions, hemodynamic instability, bradycardia, and other serious adverse events in patients that are treated with BAT due to a confirmed or suspected case of botulism.</p> <p>Clinical outcome data will be collected and summarized to further evaluate the safety of BAT, in patients treated with BAT due to a confirmed or suspected case of botulism.</p> <p>Assessments: Data will be collected from treating physicians and/or health care professionals involved in the care of BAT treated patient(s) using Cangene's Botulism Case Report Forms; Form 1-Initial Case Report Form; Form 2-Follow-up Case Report Form.</p> <p>Form 1-Initial Case Report Form will collect baseline patient demographic information,</p>		

7. ボツリヌス毒素 (Botulinum)

	<p>including; treating physician(s) and facility; time and date (or presumed time and date) of exposure to botulinum toxin (if known), relevant medical history including neurologic impairment, respiratory and cardiac conditions, and known allergies; clinical signs of botulism at presentation; supportive care, intensive care unit and mechanical ventilation use; concomitant medications; monitoring details pre- and post-BAT infusion including occurrence of hypersensitivity /allergic reactions, febrile reactions, bradycardia, hemodynamic instability, anaphylaxis and/or serum sickness and information on inadvertent overdoses, medication errors or no drug effect whether or not it leads to an adverse event.</p>		
	<p>目的: Registry の目的は、血清病、熱性反応、血行動態不安定、徐脈、そしてボツリヌス抗毒素 Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine) (BAT®) を投与された小児および成人患者における深刻な有害事象を含む過敏症/ アレルギー反応の絶対的なリスク (発生率) を予測することにある。</p> <p>副目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ボツリヌス毒素への曝露が確認あるいは疑われる患者の治療に使用される BAT の安全性を評価すること。 ・BAT を使用した治療を受けた患者の臨床結果情報を収集し、要約すること。 ・ボツリヌス毒素へ曝露した状況において、患者が Registry に登録されることを確実にする。 <p>被験者: 基本的に被験者は、ボツリヌス毒素に曝露し、BAT を使用した治療を受けた米国のあらゆる患者が対象となる。年齢や性別の制限は無い。</p> <p>サンプルサイズ: 目標とする研究規模は、3年間のリクルート期間に 100名 (17歳以下の小児患者を最低 10名含む) の患者を登録することである。サンプルの最小規模は達成された場合、もしくは3年後に、本記録への登録は一旦停止される。</p> <p>登録場所: ボツリヌス毒素への曝露が確認あるいは疑われる患者に対して 疾病管理予防センターの戦略的国家備蓄(Center for Disease Control and Prevention Strategic National Stockpile)あるいは州の備蓄からの BAT を使用した治療をほどこすあらゆる病院ならびに医療機関。</p> <p>登録計画: 非介入、後ろ向き、観察的患者登録(Phase 4)。</p> <p>BAT を使用した治療を受けた全ての患者は、Registry に登録するよう求められる。収集されたデータは、血清病、熱性反応、血行動態不安定、徐脈、そしてボツリヌス中毒が確認あるいは疑われるために BAT による治療を受けた患者における他の有害事象を含む、過敏症/ アレルギー反応の絶対的なリスク (発生率) をより明確にするために使用される。</p> <p>ボツリヌス中毒が確認あるいは疑われるために BAT による治療を受けた患者における臨床結果データは、BAT の安全性をさらに評価するために収集され、まとめられる。</p> <p>評価: データは、Cangene's Botulism Case Report Forms を使用し、BAT を使用した患者に関係のある医師や医療関係者から収集される。Form 1 は Initial Case Report Form であり、</p> <p>Form 1-Initial Case Report Form は、baseline patient demographic information を収集する。治療を行った医師および機関、ボツリヌス毒素への曝露の日時、neurologic impairment, respiratory and cardiac conditions, and known allergies を含む関連病歴、診断時の簿ボツリヌス中毒の臨床徴候、補助療法・集中治療・人口呼吸器の使用、併用薬、過敏症/ アレルギー反応、熱性反応、徐脈、血行動態不安定、アナフィラキシー、あるいはまた、血清病の発病を含む、BAT 投与前後の詳細のモニタリングおよび過失による過剰投与、投薬ミス、あるいは、有害事象を引き起こしたか否かに関わらず薬剤が効果を発揮しなかったことに関する情報。</p>		
研究タイプ	観察研究		
デザイン	Observational Model: Case-Only / 後ろ向き		
対象疾患	Botulism		
介入・対照の内容	Not Provided		
性別	Both	対象年齢	Child Adult Senior
登録数	100	資金提供	Industry
申請日	2014年1月	開始日	2014年10月
終了予定	2018年4月	最終更新	2014年12月
URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055183		

2.7.4 関連情報

表 2-88 ボツリヌス毒素 (Botulinum) 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
SIGA Technologies, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • 抗天然痘薬 ST-246 の後期段階での開発。 • SIGA Technologies 社には、次の 5 年間で 170 万治療クール分の ST-246 を供給することが期待されている。 • ST-246 は、BARDA による Project BioShield を通じた最初の天然痘抗ウイルス薬である。FDA 承認申請、拡大製造技術、薬剤の有効性をテストするためのヒトおよび動物実験による Phase III 安全性試験を含む ST-246 の最終開発段階が本契約の対象である。 • SIGA Technologies 社は、the Pandemic and All-Hazards Preparedness Act of 2006 によって要求されている小児用経口製剤も開発する。 • BARDA が \$4.43 億の予算化 (2011 年) <p>(出典) Bio Prep Watch, May 17, 2011 http://bioprepwatch.com/news/barda-awards-smallpox-antiviral-contract/245852/</p>	ST-246 /2011 年 5 月
Cangene Corporation	<ul style="list-style-type: none"> • 本オプションは、Cangene 社とのボツリヌス抗毒素供給契約下で行われるものである。 • ボツリヌス抗毒素のデリバリー・スケジュールは 2018 年まで延長される。 • BARDA が数年間で \$6,100 万の予算化 (2011 年) <p>(出典) Bio Prep Watch, June 6, 2011 http://bioprepwatch.com/news/barda-to-exercise-option-on-botulism-antitoxin/248073/</p>	2011 年 6 月
XOMA, LLC.	<ul style="list-style-type: none"> • ヒトボツリヌス毒素に対する静脈内モノクローナル抗体治療薬を開発するための補助金。 • 治療薬はボツリヌス神経毒素血清型 C および D を対象とし、C/D and D/c hybrid toxins を中和させることを期待されている。 • 国立アレルギー・感染症研究所が \$700 万の予算化 (5 年後までに \$2,800 万まで増額の可能性あり) (2011 年) <p>(出典) Bio Prep Watch, October 17, 2011 http://bioprepwatch.com/news/xoma-awarded-contract-for-botulism-antitoxin/278171/</p>	2011 年 1 月

表 2-89 ボツリヌス毒素 (Botulinum) 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
Emergent BioSolutions	<ul style="list-style-type: none"> • SNS (戦略的国家備蓄) に対して BAT 200,000 ドーズ供給する契約。 • BAT (Botulism Antitoxin Heoatavalent (A,B, C, D, E, F, G)-Equine) は、A, B, C, D, E, F そして G 型ボツリヌス神経毒素への曝露が疑われる、あるいはそれが確認された患者に対する治療に使用されるものとして、2013 年 3 月米国において承認を受けた。 • BARDA が\$3.62 億の予算化 (2013 年) <p>(出典) Emergent BioSolutions 2013 Annual Report, February 21, 2014 http://media.corporate-ir.net/media_files/IROL/20/202582/705070_Emergent_AR.PDF</p>	BAT (Botulism Antitoxin Heoatavalent (A,B, C, D, E, F, G)-Equine) /2014 年 2 月
Hawaii Biotech, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • 本契約において、Hawaii Biotech 社は、前臨床試験で活性を示した既存の抗ボツリヌス毒素阻害薬候補を改良させる。契約の目的は、薬剤候補が人間において使用できるよう、バイオアベイラビリティ、安定性、そして安全性を向上させることにある。 • DoD が\$550 万の予算化 (2014 年) <p>(出典) Bio Prep Watch, March 7, 2014 http://bioprepwatch.com/countermeasures/hawaii-biotech-receives-dod-contract-for-anti-botulism-drug/336344/</p>	2014 年 3 月
Montckar State University, UMass Dartmouth, Ossianix University	<ul style="list-style-type: none"> • ボツリヌス神経毒素対応策に関する、多施設間研究に対する契約。US Army Medical Research Institute of Chemical Defense (USAMRICD) collaborators と共同で実行される。 • DTRA (Defense Threat Reduction Agency) が Montckar State University (\$2,515,123)、UMass Dartmouth (\$2,876,104)、Ossianix University (\$1 Million)のそれぞれに予算 (2014 年) <p>(出典) Bio Prep Watch, February 25, 2014 http://bioprepwatch.com/countermeasures/dtra-awards-three-contracts-for-botulinum-neurotoxin-research/336160/</p>	2014 年 2 月

3. まとめ

本調査では、米国において生物テロに用いられる可能性の高い病原体を対象として、現在開発中にある対抗医薬品・診断薬の開発状況について、情報収集・分析を行った。

保健福祉省が中心となって策定されている公衆衛生危機医薬品調達事業（PHEMCE）の戦略実行計画でも示されているように、国民の健康に悪影響を及ぼすあらゆるハザードの中でも、生物兵器に利用可能な病原体への医療対応策については、注視されている状況にある。

特に、今回調査対象とした病原体については、対抗医薬品の開発状況や備蓄量、致死性の高さ等から優先度の高い脅威として抽出され、優先的に対策が講じられていることがうかがえる。

短期的な課題としては、2014年に西アフリカで流行したエボラ対策については、重点的に予算化されている他、臨床試験ネットワークのリソースを提供するなど、多面的な支援をしている。さらに、米国政府がグローバルな巨大製薬企業等と提携し、迅速な臨床試験の承認を推進する動きも活発となっている。

医薬品開発の方向性としては、他の医薬品で安全性が確認されている薬剤における幅広い有効性の確認等によって、適用範囲を拡大する方向がある。また、既に有効な対抗医薬品のある病原体については、ライフラインコストを下げる方向性も見られる。具体的には、抗生剤や免疫増強剤等を用いた、抗原の低用量化や有効期限の延長等の臨床試験が実施されている。

米国では、公衆衛生危機医薬品調達事業（PHEMCE）の戦略実行計画において、優先的な開発対象医薬品が示され、同計画に適合する医薬品を開発している研究所及び民間製薬企業に優先的に支援するシステムがあることで、開発が促進されていることが推察される。

用語（対訳表）

英文名称	和訳
United States Department of Health and Human Services, HHS	保健福祉省
Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR)	事前準備対応次官補局
Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)	生物医学先端研究開発局
Centers for Disease Control and Prevention	疾病予防対策センター（CDC）
National Institutes of Health (NIH)	国立衛生研究所
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	国立衛生研究所 国立アレルギー・感染症研究所
Food and Drug Administration Home Page	食品医薬品局
US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases	米国陸軍感染症医学研究所
The Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise (PHEMCE)	公衆衛生危機医薬品調達事業（PHEMCE） 戦略実行計画 ※PHEMC と記載

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目③）

日米バイオディフェンス研究シンポジウムへの参加

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授
担当者 齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部上席主任研究官
安田 二郎 長崎大学熱帯医学研究所教授
犬塚 隆志 一般社団法人日本薬理評価機構研究統括
研究協力者 前平 由紀 聖路加国際大学専任コンサルタント（研究連携調整）
山田 光一 富山化学工業株式会社感染症プロジェクトサブリーダー
山下 武美 協和発酵キリン株式会社創薬基盤研究所所長
後藤 浩明 株式会社東芝ヘルスケア社 DNA 検査システム開発部部長
高橋 匡慶 株式会社東芝ヘルスケア社 DNA 検査システム開発部グループ長
Alan L. Jakimo ホフストラ法学大学院特任教授

研究要旨

2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、米国では、生物テロ対抗医薬品の研究開発に多額の資金が投じられてきた。本研究の目的は、多額の資金で進められている米国の生物テロ対抗医薬品研究開発プログラムにおける基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接、最新の知見を得ることである。日本からは、本委託事業の分担研究者およびその他の関係者が参加し、業務項目①および②と関連のある事項について意見交換を行って、今後の開発優先順位や共同研究の可能性を検討するうえでの有用な情報を得た。

A. 研究目的

2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、米国において生物テロ対策が強力に推進されてきた。2001年度に6億3340万ドルであった生物テロ対策関連予算は、翌年度には40億9550万ドルにまで膨れ上がっている。米国の生物テロ対抗医薬品の研究開発は、公衆衛生機器対抗医薬品事業（PHEMCE：Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise）という包括的なスキームのなかで、進められている。

米国の生物テロ対抗医薬品の研究開発において基礎研究を担っているのは、米・国立感染症研究所（National Institutes of Health：NIH）の米・国立アレルギー・感染症研究所（National Institutes of Allergy and Infectious Diseases：NIAID）である。大規模な臨床試験や製品の大量生産には企業の関与が必要となるが、米国では、生物医学先端研究開発局（Biomedical Advanced Research and Development Authority：BARDA）を通じて、そのような研究開発を行う企業に助成金が支給されている。

本研究の目的は、多額の資金で進められている米国の生物テロ対抗医薬品研究開発プログラムにおける基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接、最新の知見を得ることである。日本からは、本委託事業の分担研究者およびその他の関係者が参加し、業務項目①および②と関連のある事項について意見交換を行って、今後の開発優先順位や共同研究の可能性を検討するうえでの有用な情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

テロリズムを含むさまざまな脅威から社会の安全・安心を確保するための日米のあいだの協力枠組みとしては、2006年5月の第10回日米科学技術合同委員会で合意された「安全・安心科学技術協力イニシアチブ（Framework Initiative for a Safe and Secure Society：FIS3）」がある。FIS3のもと、2013年度までに合計で7回の日米メディカルバイオディフェンスシンポジウムが開催された。過去7回のシンポジウムの企画・運営を行った日本側の責任者は、本研究

の研究代表者の竹内勤である。

今回の「日米バイオディフェンス研究シンポジウム（日米シンポジウム）」は、その経験と人脈を活用する形で開催された。米国側の責任者は、前年度までと同じく、NIAIDのバイオディフェンス研究部長である Ernest T. Takafuji 氏が務めた。同氏のご尽力によって、NIAIDの研究所からトップレベルの科学者が参加することとなった。その他、保健福祉省（Department of Health and Human Services : HHS）の事前準備次官補局（Assistant Secretary for Preparedness and Response : ASPR）、BARDA、食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）、および国務省からも多くの関係者が参加した。

事前協議の結果、今回の日米シンポジウムでは、「エボラ出血熱ウイルス」を重点的に取り上げることとなった。出血熱ウイルスは、体液に直接触れるなどの濃厚接触によって、人から人に感染するため、医療や公衆衛生基盤が整備された国では、大規模に感染が広がることは考えにくい。しかし、致死率が高く、治療法が確立されていないため、社会や経済に混乱を与えるという目的で生物テロに使用される恐れがある。また、出血熱ウイルスを、エアロゾルの状態で散布することができれば、強力な生物兵器になるという見解もある。

2014年からの西アフリカにおけるエボラ出血熱のアウトブレイクを受けて、諸外国では医薬品の研究開発が強力に進められてきた。日本には、エボラ出血熱ウイルスを取り扱うことのできる研究環境がないため、米国との協力体制の構築は極めて有意義であるといえる。日米シンポジウムには、日本側から本委託事業の分担研究者、エボラ出血熱の治療法や診断法の研究開発に携わる関係者、および厚生労働省の担当者などが参加し、活発な議論を行った。

（倫理面への配慮）

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

アジェンダを別添資料に示した。

1. 日米シンポジウム第1日目

まず、米国側から、NIAIDの副所長である

Hugh Auchincloss 氏およびHHSのASPRの上級科学顧問であるGeorge W. Korch氏の開会の挨拶のあと、共同議長であるErnest T. Takafuji氏よりシンポジウムの目的について言及があった。その目的には、エボラや新興感染症の脅威とその対策についての知見の共有および協力体制の構築に向けた議論などが含まれている。日本側からは、聖路加国際大学の竹内勤氏の代役として、国立保健医療科学院の齋藤智也氏が共同議長を務めた。

最初に、厚生労働省の関谷悠以氏は、日本のバイオセキュリティ政策の将来的な方向性について解説した。日本では、来年度から日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development : AMED）のもとで、医療分野の研究開発のための資金が統合されることになっている。そのような変化が、再興・新興感染症対策に与える影響について示された。同じく、厚生労働省の阿部圭史氏は、エボラ病に対する日本政府の対策の全体像について説明を行い、今後の日米協力の可能性についても言及した。続いて、国立保健医療科学院の齋藤智也氏は、エボラのアウトブレイクに備えて、医薬品の事前準備を進めるうえでの課題について発表を行った。

米国側からは、NIAIDのロッキーマウンテン研究所の副所長であるMarshall E. Bloom氏が、エボラ研究の現状について解説した。ロッキーマウンテン研究所では、基礎ウイルス学研究、抗ウイルス薬やその他の治療法の開発、診断および対応といった活動が行われている。同じくロッキーマウンテン研究所の海老原秀喜氏は、基礎ウイルス学研究によって得られた最新知見について紹介した。次に、NIHの国立衛生研究所臨床センターのTara Palmore氏は、米国においてエボラ患者に対処した事例について紹介した。エボラ患者の対処には、多くの専門家の協力が必要であると指摘した。NIAIDのワクチン研究センターのNancy Sullivan氏は、エボラ病に効果のあるワクチンの研究開発の現状について解説した。

NIAIDのLisa Hensley氏は、統合研究所（IRF）におけるエボラ出血熱の研究の進捗について解説した。IRFでは、MRI、X線、CT、PET、SPEC、超音波などの医療用画像を用いて、実験的に感染させた動物の臨床経過や感染症の進行の病理を体系的に評価することができる。同じくNIAIDのJoseph Blaney氏

は、イントラミューラル研究として行われているエボラプロジェクトの全体像について紹介した。続いて、Michael Kurilla氏は、微生物学・感染症局（Division of Microbiology and Infectious Diseases）でのエボラ研究の現状について説明した。

その後、日本側から、長崎大学の安田二郎氏が、エボラウイルスの迅速診断技術について紹介した。RT-LAMP法を用いた検知技術によって、資源が乏しい発展途上の地域においても迅速かつ正確な診断が可能であると説明した。厚生労働省の中谷祐貴子氏は、今回の西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクで明らかとなった個人保護具（personal protective equipment：PPE）の使用における課題について発表を行った。総合討論では、自然発生的な感染症や生物テロなどの公衆衛生上の脅威に対抗するための日米協力の在り方について活発な議論が行われた。

2. 日米シンポジウム第2日目

シンポジウム2日目は、日本薬理評価機構の犬塚隆志氏の発表からはじまった。日本薬理評価機構では、iPS由来分化細胞を用いた*in vitro*評価法の開発を行っている。その技術は、新興感染症に対して効果のある治療薬の研究開発に活用できる可能性がある」と指摘した。続いて、米国側から、ASPRのRichard Jaffe氏は、生物テロや新興感染症に対抗するための医薬品の要求設定プロセスについて説明した。米国では、PHEMCEという包括的なスキームのなかで医薬品の準備が進められている。PHEMCEでは、要求設定、基礎研究、開発・製造から配備・配布・分配・投与及び監視・評価に至るまでの各機関の役割が規定されている。

聖路加国際大学の前平由紀氏は、厚生労働省委託事業「エボラ出血熱に対する治療薬、診断薬の開発に関する研究」の全体像について解説した。本委託事業の主眼は、富山化学工業株式会社が開発したファビピラビルのエボラ出血熱ウイルスに対する有効性および安全性の評価である。しかし、国内には、エボラ出血熱ウイルスを取り扱える研究環境が整備されていないため、海外の関連機との協力が不可欠であると説明した。富山化学工業株式会社の山田光一氏は、ファビピラビルのエボラ出血熱に対する治療効果について解説した。12月に開始されたギニアでの臨床研究において有望な症例経過報告が認め

られつつある。

協和発酵キリン株式会社の山下武美氏は、モノクローナル抗体を用いた治療薬の開発の進捗状況について説明した。協和発酵キリン株式会社では、これまでに効果が認められた2種類の中和抗体を産生するCHO細胞を大量に培養し、上清に含まれる抗体を精製している。株式会社東芝ヘルスケア社の高橋匡慶氏は、迅速かつ高感度なエボラ出血熱の診断法について解説した。株式会社東芝ヘルスケア社は、5種類のエボラ出血熱ウイルスをそれぞれ特異的に検出できる高感度・迅速診断法を開発している。

最後に、米国側より、BARDAのGary L. Disbrow氏は、同局がサポートしている研究開発プログラムについて紹介した。医薬品の研究開発においては、企業が資金不足などによって製品化を断念する、通称「死の谷」と呼ばれる研究フェーズが存在する。BARDAの主な役割は、この研究フェーズにある医薬品に助成金を提供することである。これまでの助成金の総額は16億ドルを超えている。その後の総合討論では、日本の企業へのBARDAからの資金提供の可能性について議論が行われた。

D. 考察

今回のシンポジウムは、2014年の西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクという国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergencies of International Concern：PHEIC）における両国の対応および事前準備について、それぞれの国のトップレベルの科学者と行政担当者が、直接、意見交換を行う機会となった。そのような機会が定期的に行われるということは、危機管理という意味において極めて有益であると思われるので、今後も継続することが望ましいと考える。

また、シンポジウムを通じて、バイオセーフティレベル4の研究が行われていないということが、日本の生物テロ対策の最大のウィークポイントであると認識された。今後、日本における高度封じ込め実験施設（maximum containment laboratory）の稼働の可能性を模索するために、リスクコミュニケーション、バイオセーフティ訓練、施設の運営等について米国の経験から学ぶ必要がある。そのような協力体制の構築に向けて、米国側のシンポジウム参加者から前向きな意見が出された。

将来の脅威に備えて、日本の若手の研究者

に高度封じ込め実験施設での研究を経験させることも重要である。米国側のシンポジウム参加者は、日本の若手の研究者に米国の高度封じ込め実験施設で研究の機会を与える可能性についても言及していた。その実現に向けて、引き続き、米国の関係者と協議を続ける必要がある。それと並行し、国内でも予算措置などの調整を図らなければならない。

E. 結論

対抗医薬品の開発に向けては世界のリソースを結集させる必要がある。生物テロや重篤な感染症についての研究を進めるうえで日本と米国の研究者が、目標を共有しつつ相互に研究リソースを利用できることが望ましい。特に、日本では、バイオセーフティレベル4の研究ができないため、エボラ出血熱の治療法や診断法の開発において、諸外国との共同研究を実施できる環境を確保する必要がある。日米のあいだで、そのような研究協力を継続的に行うためのプラットフォームの設置が、今後求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Fukushima K, Umeki K, and Nakajima K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3), 487-489.

D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平. An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation. 2014;14(3):63-74.

2. 学会発表

齋藤智也. 感染症の国際情報共有と国際保健規則. 第13回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 2015年3月7日;東京.

齋藤智也. CBRN テロ対抗医薬品のプリペアドネス. 第20回日本集団災害医学会学術集会. 2015年2月;東京.

齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾. 伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン(2010/11)の季節性インフルエンザワクチンの有効性; 第18回日本ワクチン学会学術集会; 2014年12月;福岡. 第18回日本ワクチン学会学術集会抄録集.

p. 161.

丸野真一、金原知美、新村靖彦、横手公幸、齋藤智也、橋爪壮. 国産第三代痘そうワクチン LC16m8 の WHO 推奨. 第18回日本ワクチン学会学術集会 福岡 (2014.12)

齋藤智也. 合成生物学とセーフティ・セキュリティ. 新学術合成生物学・WPI 地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」. 2014年11月;東京.

天野修司、齋藤智也. 生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発: 米国の事例を中心に. シンポジウム 5: Neglected Pitfalls in Development of Medical Countermeasures against Infectious Diseases: Resolution by PPP. 2014年11月;東京. 第55回日本熱帯医学会大会第29回日本国際保健医療学会学術大会2014合同大会プログラム抄録集. p. 58.

齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学. 伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532

出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平. 伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532.

薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532.

齋藤智也. 生物兵器の脅威認識. テロ対策特殊装備展. 2014年10月;東京.

T Saito. Challenges in MCM preparedness for EVD and other occasions in Japan. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

Yasuda J. Rapid and simple detection of ebola viruses. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

Inutsuka T. HiPSC in vitro assay system for biosecurity. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

Takada A., Yamashita T. R&D efforts with antibodies for ebola virus disease. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

G. 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



**U.S. – JAPAN ANNUAL
MEDICAL BIODEFENSE RESEARCH SYMPOSIUM
THEME: “EBOLA AND EMERGING PATHOGENS”**

**NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES (NIAID)
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)
5601 FISHERS LANE
ROCKVILLE, MARYLAND USA**

FEBRUARY 12-13, 2015

AGENDA

THURSDAY, FEBRUARY 12

- 8:15 – 9:00 a.m. Registration in NIAID Front Lobby**
- 9:00 – 9:10 a.m. Welcoming Remarks
Dr. Hugh Auchincloss, NIAID
Dr. George Korch, HHS**
- 9:10 – 9:20 a.m. Introductory Comments and Introduction
of U.S. and Japanese Participants
Dr. Ernest Takafuji, Professor Tsutomu Takeuchi,
Dr. Tomoya Saito**
- 9:20 – 9:30 a.m. Goals and Objectives of the U.S.- Japan Medical
Biodefense Research Symposium
Dr. Ernest Takafuji and Dr. Tomoya Saito**
- 9:30 – 9:50 a.m. “Remarks from the Government of Japan”
Mr. Akira Tsugita, Japan Embassy
Dr. Yui Sekitani, MHLW**
- “Japan’s Policy for Ebola Virus Disease”
Dr. Keishi Abe, MHLW**
- 9:50 – 10:00 a.m. Q&A**
- 10:00 – 10:20 a.m. “Challenges in Medical Countermeasures and
Preparedness for An Ebola Outbreak in Japan”**

別添資料

Dr. Tomoya Saito, National Institute of Public Health

- | | |
|---|--|
| 10:20 – 10:30 a.m. | Q&A |
| 10:30 – 10:45 a.m. | BREAK |
| 10:45 – 11:15 a.m.
Laboratories” | “Ebola Research at the Rocky Mountain
Dr. Marshall Bloom, NIAID RML |
| 11:15 – 11:30 a.m. | Q&A |
| 11:30 – 11:50 a.m. | “Recent Advances in Ebolavirus Virology”
Dr. Hideki Ebihara, NIAID RML |
| 11:50 – 12 noon | Q&A |
| 12 noon – 1:10 p.m. | LUNCH |
| 1:10 – 1:30 p.m. | “Infection Control /Management Issues with Ebola
Patients)
Dr. Tara Palmore, NIH Clinical Center |
| 1:30 – 1:40 p.m. | Q&A |
| 1:40 – 2:00 p.m. | “Ebola Vaccine Efforts”
Dr. Nancy Sullivan, NIAID VRC |
| 2:00 – 2:10 p.m. | Q&A |
| 2:10 – 2:30 p.m. | “Research with Viral Hemorrhagic Fevers at the
NIAID Intramural Research Facility (IRF)”
Dr. Peter Jahrling, NIAID IRF
Dr. Lisa Hensley, NIAID, IRF |
| 2:30 – 2:40 p.m. | Q&A |
| 2:40 – 3:00 p.m. | “Overview of NIAID DIR Ebola Projects”
Dr. Joseph Blaney, NIAID DIR |
| 3:00 – 3:10 p.m. | BREAK |
| 3:10 – 3:30 p.m. | “NIAID’s Research Efforts with Ebola: An Overview”
Dr. Michael Kurilla, NIAID DMID |

別添資料

- 3:30 – 3:40 p.m. Q&A
- 3:40 – 4:00 p.m. “Rapid and Simple Detection of Ebolaviruses”
Dr. Jiro Yasuda, Nagasaki University
- 4:00 – 4:10 p.m. Q&A
- 4:10 – 4:30 p.m. “Challenges for Personal Protective Equipment in
focus
on Ebola”
Dr. Yukiko Nakatani, MHLW
- 4:30 – 4:40 p.m. Q&A
- 4:40 – 5:00 p.m. “HiPSC in vitro Assay System for Biosecurity”
Mr. Takashi Inutsuka, Pharmacological Evaluation
Institute of Japan
- 5:00 – 5:30 p.m. OPEN DISCUSSION

FRIDAY, FEBRUARY 13

- 8:15 - 8:30 a.m. Registration/Introductions
- 8:30 – 8:50 a.m. “Pathway to Medical Countermeasure Strategy and
Requirements (MCSR)”
Richard Jaffe, ASPR
David McClimans, ASPR
- 8:50 – 9:00 a.m. Q&A
- 9:00 – 9:15 a.m. “Overview of Current International Collaborative
Research Framework of Japan on Ebola Virus
Diseases”
Ms. Yuki Maehira, St. Luke’s International University
- 9:15 - 9:30 a.m. “Development of T-705 (Favipiravir) in Japan and
Current Agenda for the Treatment of Ebola Virus
Diseases”
Mr. Koichi Yamada, Toyama Chemical Co., Ltd.

別添資料

9:30 – 9:40 a.m.	Q&A
9:40 – 10:00 a.m.	“R&D Efforts with Monoclonal Antibodies for Treatment of Ebola Infection” Dr. Yamashita, Kiyowa Kirin Company
10:00 – 10:10 a.m.	Q&A
10:10 – 10:30 a.m.	BREAK
10:30 -10:50 a.m.	“Detection tool for Ebola viruses and other biological agents” Mr. Masayoshi Takahashi, Toshiba Cooperation Mr. Hiroaki Goto, Toshiba Cooperation
10:50 – 11:00 a.m.	Q&A
11: 00 – 11:20 a.m.	“BARDA Update” Dr. Gary Disbrow, BARDA
11:20 – 11:30 a.m.	Q&A
11:30 – 12:00 noon	DISCUSSION & SUMMARY OF SYMPOSIUM & FUTURE PLANS
12:00 noon	END OF SYMPOSIUM

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目④）

バイオセキュリティにおいて優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授
犬塚 隆志 日本薬理評価機構研究統括
担当者 齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部上席主任研究官

研究要旨 業務項目①、②、③による成果を踏まえ、各種情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を検討した。

第一に、生物テロ対策薬剤の開発等としては、他国の開発パイプラインにあり、未承認であっても best available として発生時には使用を検討しうる医薬品・ワクチンについて、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、事態発生時にそれを臨床研究のフレームワークの中で迅速に実施する体制を準備しておく必要がある。診断薬としてはより患者に近いところで迅速かつ大量にスクリーニングが行える診断法が求められる。

第二に、医薬品・診断薬のパイプライン開発を進める上での研究インフラとして、国内の BSL4 研究施設稼働は必須である。稼働までの移行期間においては、海外研究機関との密な研究連携枠組みの構築が不可欠である。また、BSL4 病原体代替病原体による実験系の構築が有用である。海外研究機関との連携においては、感染症発生時に臨床研究を行えるよう、海外フィールドでの臨床研究協力を視野に入れた連携体制が有用である。

第三に iPS 細胞といった新技術を活用した薬剤開発や診断薬開発手法のバイオセキュリティ分野での応用を検討すべきである。

A. 研究目的

業務項目①、②、③による成果を踏まえ、対策上のニーズおよび研究・技術シーズの双方を考慮したうえで、また現行の各国のリソースの共有等の方策も踏まえたうえで、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を行う。

B. 研究方法

業務項目①～③の結果を総括し、それぞれで提起された現状や開発ニーズ、問題点等を踏まえ、対策上のニーズおよび研究・技術シーズの双方を考慮した上で、提言を検討した。提言の検討にあたっては、WHO本部におけるエボラ対策における未承認医薬品使用検討会合やフランス・国立保健科学研究所 (INSERM) とのエボラ出血熱対策にかかる共同研究調整会議、米国ワシントンDCで開催された米国微生物学会バイオディフェンス会議、スペイン・ドイツにおけるエボラ出血熱対応に係る対抗医薬品の使用等に関する聞き取り、BSL4 施設における研究の取り組み、ドイツ・ロベルトコッホ研究所を訪問してのバイオテロ対策に関する聞き取り等の結果を加味して検討した。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

業務項目1では、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス）、リシン、ボツリヌス毒素について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきと考えられた。

業務項目2では、米国のバイオサーベイランス体制について調査を行った。また、業務項目1で得られた優先的に検討すべき病原体・毒素について、診断法、主に米国における対抗医薬品の開発パイプラインの網羅的な調査を行った。そして、日本における生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術調査として、BSL4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究、出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法、iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討を行い、国内の関連

キャパシティについて情報を得た。

業務項目3では、米国と「日米バイオディフェンス研究シンポジウム」を開催し、2014年から西アフリカで流行したエボラ出血熱対策を中心とした政策・研究について意見交換を行った。米国で基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接最新の知見を得て、意見交換を行った。特に米国の対抗医薬品開発ストラテジーやエボラ出血熱関連ほかBSL4施設における研究開発に関する情報が得られ、また今後の研究協力に向けた具体的な提案や意見交換が行われた。

D. 考察

業務項目1～3の成果を総括し、以下の事項を「国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言」として述べたい。

○薬剤開発の必要性

生物テロに使われる恐れのある生物剤は多様である。仮に感染症として発生しても感染性や死亡率等公衆衛生的な観点からはさほどインパクトがない生物剤であっても、稀な病原体であるがゆえにそれを武器として所持している、あるいは所持しているふり、またはいわゆる「白い粉」のような偽物を散布するだけでも社会にインパクトを与える。一般的に流行し通念的に患者が自然発生しうる感染症であればまだしも、その全てに薬剤やワクチン等予防的医薬品を揃えることは困難でありコストに見合うものではない。生物テロは、発生可能性はごくごくわずかであっても発生時の社会インパクトは大きく、安全保障のコンテキストからの、ワクチン等予防的医薬品や対抗医薬品開発モチベーションは大きいのだが、それでもなお、競争原理の中で製薬会社が競い合って開発する動機には乏しい。

国内の限られたリソースを踏まえれば、そもそもBSL4研究施設を有しない点を踏まえれば、基礎研究および対抗医薬品開発研究に大きなハンデを抱えていると言わざるを得ない。仮に前臨床試験に進む価値がある候補品が得られても、国内で実施できないため、海外研究機関との連携は必須である。医薬品に限らず、診断薬開発も同様である。遺伝子断片でのテストではなく、実際のウイルス検体を扱わずして適切なバリデーションには至らない。さらに、今回のエボラ・アウトブレイクに際し、ファビピラビルのギニアにおける臨床研究実施および前臨床研究をフ

ンスと共同で進める過程に際し分かったことは、日本から遠く離れた地で、また現地の基盤が無い中で臨床研究を実施することはリソース上極めて困難ということである。生物テロに使われる恐れのある病原体が自然発生することは稀であり、また、その発生地は日本から遠いことも多い。開発候補品を有していても、そういったわずかな機会に現地の支援に貢献しつつ薬剤の使用経験を蓄積することはバイオテロ対策という観点から見ても極めて重要であるが、簡単なことではない。

このような現状の制約を考えると、生物テロ対抗医薬品開発においてまず重要なストラテジーは、他国のパイプラインの最終段階あるいは未承認であってもbest availableとして発生時には使用を検討しうる医薬品・ワクチンについて、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、それを臨床研究のフレームワークの中で実施し、有効性・安全性の解釈につながるデータを取る体制の中で使用できるよう準備しておくことである。

候補となる開発段階の医薬品としては、

- 炭疽菌：（曝露後投与用途としての）ワクチン（AVA）と抗体医薬のRaxibacumabまたは免疫グロブリン
- 天然痘：Tecovirimat（ST246）とBrincidofovir（CMX001）
- ウイルス性出血熱（特にエボラ出血熱）：ZMapp, BCX-4430、ファビピラビル、（曝露後予防としての）ChAd3、rVSV-EBOV
- ボツリヌス：7価ボツリヌス抗毒素

が挙げられた。リシンに対する抗毒素等は引き続き開発状況を注視する必要がある。

仮に臨床開発を行うとすれば、製薬会社の努力は欠かせない。促進策としては研究資金の提供を行う「プッシュ戦略」が一つの方法であるが、米国のような開発目標の達成ごとに資金提供あるいは備蓄を行う「プル戦略」も考慮すべきであろう。

○臨床開発の国内ネットワークの必要性

WHO本部におけるエボラ対策における未承認医薬品検討会合においては、事態発生時に開発中途だがしかしbest availableな医薬品の現地での使用について、リソースに制約がかかる中、また、医薬品の製造キャパシティに起因する限られたavailabilityの中で倫理的に許容され、かつ効果・安全性について最大限の知見を得るための方策が追求さ