

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（総括）

バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授

研究要旨 生物兵器として使用されうる生物剤に対する診断薬、医薬品について、優先的に開発すべき診断薬・治療薬について検討を行った。文献的検討から、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した。これらについて、主に米国の診断法・治療法パイプラインを検討した。また、国内の診断体制、研究開発基盤技術を調査した。また、米国との日米バイオディフェンス研究シンポジウムを開催し、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 BSL 4 施設における研究開発に関する情報を得た。これらの情報を総合し、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作成した。

業務項目1: 国内外における生物テロ等事例、諸外国の対策等に関する網羅的な情報収集・分析

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）  
齋藤智也（国立保健医療科学院上席主任研究官）

業務項目2: サーベイランス体制や診断法、治療法等の在り方についての調査・分析

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）  
西條政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部部長）  
森川茂（国立感染症研究所獣医科学部長）  
安田二郎（長崎大学熱帯医学研究所教授）  
高田礼人（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター教授）  
横手公幸（化学及血清療法研究所ワクチン事業部門事業推進部部長）  
古田要介（富山化学工業株式会社総合研究所薬理研究部副部長）

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）

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）

A. 研究目的

生物兵器として使用されうる生物剤は多数存在する。過去に生物兵器として開発されていた微生物は、感染症の発生頻度としては稀な病原体が多く、発生した際に診断に難渋する可能性が高い。また、ワクチンを含む医薬品が存在しないものも多い。これらに対する診断薬、医薬品の商業的開発は困難であることから、国が関与する戦略的な開発が必要と考えられる。本研究は、国内外における生物兵器開発の歴史や未遂を含めた既知の生物テロ等に関する事例、諸外国の対策等に関する網羅的な情報収集・分析を実施した上で、天然痘、ペスト、炭疽及び鼻疽等の生物テロ等で使用されうる危険性が高い病原体に関するサーベイランス体制や、迅速かつ精度の高い診断法や治療法等の在り方や現状のパイプラインについて調査・分析を行い、優先的に開発すべき診断薬や治療薬等を絞り込み、新規の診断薬や治療薬等の開発に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

業務項目1～4を総括し、研究会議を開催する等プロジェクトの進捗管理を行うほか、最終成果物の取りまとめを行う。

(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、国内外の生物テロ事例や対策について文献やデータベース情報をもとに分析を行った。これまでの事例や、国内外のブリエアドネスの状況等を併せて検討した結果、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、野兔病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った。

業務項目3では、2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、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、意見交換を行い、今後の対抗医薬品開発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。また、国産抗ウイルス剤のエボラ出血熱に対する臨床研究・基礎研究に関する情報共有は、米国保健福祉省関係者の関心を集め、具体的な研究協力に向けて良好な関係性の構築につながるものとなった。

業務項目4では、業務項目、 、 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。

### D. 考察

医薬品・ワクチン・診断薬の開発目標が明確化されることで、官民が重点的に投資すべき研究開発領域が明示され、これまで民間の投資意欲が期待できなかった生物テロ対策医薬品等開発への官民の投資が活発化し、必要な医薬品・ワクチン・診断薬の開発が促進されることが期待される。諸外国との連携による効率的な研究開発スキームが構築されることも期待される。これらにより医薬品・ワクチン・診断薬の開発に成功すれば、国民の健康安全保障の確保のみならず、「日本発医薬品」での世界の健康安全保障への貢献となる。提言は以下の通りである。

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(具体的には炭疽菌：(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)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、と考えた。

### E. 結論

生物兵器として使用されうる生物剤に対する診断薬、医薬品について、優先的に開発すべき診断薬・治療薬について検討を行った。文献的検討から、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した。これらについて、主に米国の診断法・治療法パイプラインを検討した。また、国内の診断体制、研究開発基盤技術を調査した。また、米国との日米バイオディフェンス研究シンポジウムを開催し、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BSL 4施設における研究開発に関する情報を得た。これらの情報を総合し、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を示し、関連して整備・検討すべき内容についての戦略的提言が得られた。

## 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.

Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS. Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Dec;108(12):768-73.

Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol*. 2014 Jul;88(13):7317-30.

Hiroyuki Yokote, Yasuhiko Shinmura, Tomomi Kanehara, Shinichi Maruno, Masahiko Kuranaga, Hajime Matsui and So Hashizume. Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice. *Clin. Vaccine Immunol*. 2014, 21(9):1261-66

### 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. 国産第三世代痘そうワクチン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.

須田遊人，谷英樹，西條政幸，堀本泰介，  
下島昌幸．クリミア・コンゴ出血熱ウイルス  
の株間でのシュードタイプウイルスを  
利用した抗体への反応性の比較．第62回日  
本ウイルス学会学術集会，2014年11月，横  
浜

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

【健康危険情報】

なし