

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 ）

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 、 、 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、BSL 4 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 細胞といった新技术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 、 、 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、BSL 4 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、BSL 4 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うる。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を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

れていた。これは生物テロについても同様な事態を経験しうる可能性が有る。先にも述べたように、先に挙げた開発途上の医薬品を緊急時に使用することを想定した場合、今回のエボラ出血熱発生に伴って設立された厚労省の一類感染症の治療に関する専門家会議でも指摘されているように、「患者又は家族の同意を得るとともに、臨床研究プロトコル等の倫理的、医学的な判断が十分なされた方法に従って実施すべきものである」ことが重要である。治療的使用という側面と研究的側面の中間に位置する使用形態になることが想定される。症例数は限られるであろうから、患者が収容される病院数も限られるだろう。すると、基幹的に対応する病院が共通のプロトコルを事前に組んで緊急時に未承認薬を使用したとしてもデータを迅速に収集できる体制が有用と考えられる。2015年2月に開催された米国微生物学会バイオディフェンス会議では、グラクソスミスクライン社のSedani氏らより、炭疽菌抗毒素であるRaxibacumabについて、吸入炭疽症例が発症した際にフェーズ4スタディとして臨床研究を即座に実施するプロトコルが組まれていることが紹介されていた(Sedani S, et al. Raxibacumab Field Study: A Clinical Study for Rapid Implementation during a Public Health Emergency of Inhalation Anthrax. ASM Biodefense 2015. February 2015, Washington DC, USA.)。このような臨床研究の事前準備体制、また病院間の研究ネットワーク化は、生物テロのみならず比較的稀な新興感染症についても高い汎用性があると考えられる。

#### 診断薬の必要性

診断については、国際的な連携を基に、ウイルス性出血熱や天然痘など、バイオセーフティ・バイオセキュリティに関わる病原体による感染症の診断システムを整備、改良、維持することが必要であるが、感染研等での最終診断については、整備されていた。一方で、より患者に近いいわゆる「ポイントオブコンタクト(POC)」で使用可能な診断薬やキット、そして大量な検体を捌けるシステムが必要であることが西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクから示唆された。

万が一、生物テロ等で患者が急速に増加することがあれば、より患者に近いところでの簡便なスクリーニング法の需要がある。インフルエンザ等で簡易キットが普及しているように、様々な病原体に対して迅速に簡易キットが供給できる体制を整えば、生物テロ発

生後の混乱、特に「誰が感染しているかわからない、誰から感染させられるかわからない」といった社会を襲う恐怖感に対抗するために有用であろう。

#### 研究施設の必要性

日本には稼働が許可されたBSL-4施設がないことから、出血熱ウイルス感染症の診断システム開発において、また、薬剤の動物における感染某業実験の実施等において、海外との共同研究が欠かせず、国際的な研究機関との連携が欠かせないことが明らかである。これまで米国CDC、フランスの国立医学研究所のP4ラボラトリー、中国CDC、ナイジェリア・マイドゥーグリ大学、アルゼンチン・ラプラタ大学等の共同研究を通じて、診断システムおよび研究が実施されてきた。今後も国際的な連携を強化することがもめられる。

これらの開発された診断システムの一部の診断等における有用性は、Global Health Security Action Groupなどの国際的連携の支援を得て行われている。国際的な研究機関との共同研究だけでなく、GHSAG等の国際的なフレームに積極的に関わっていくことも重要である。これまで本研究班の研究代表者である竹内勤博士が中心となり、日米バイオディフェンス会議が継続的に開催されてきた。今後もこのような連携が必要であることは言うまでもない。

これからはウイルス性出血熱の診断法の開発と整備だけでなく、病態を明らかにする研究、治療・予防法の研究が求められる。BSL-4施設稼働が必要であると考えられることを強調したい。BSL-4施設が稼働していないわが国の現状においてはBSL-4病原体を使用しない代替実験系の確立も研究開発を進める上で重要な課題である。

#### 米国等海外との共同研究体制の構築

日米バイオディフェンス研究シンポジウムは今回8回目を迎える会議である。米側コーディネーターを米国国立アレルギー・感染症研究所のタカフジ氏、日本側は本研究の業務責任者である竹内勤が務めてきた。回を重ねることによるメリットは、お互いが何を求め、どのような関係者との意見交換に双方にメリットが生じうるかをコーディネーターが理解し、会議での適切なマッチングを行える点にある。特に米側のタカフジ氏は国防総省と保健省に勤務経験があり、豊富な人脈があり、日本側の研究シーズとニーズに理解がある。今回エボラ出血熱を緊急にテーマとして設定したが、共同研究提案につながるディ

スカッションも生じた。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においては、緊急時に迅速に海外との共同研究枠組みを立ち上げる困難さが明らかであり、事前の共同研究関係の構築は極めて重要であることが明らかであった。

先に述べたBSL4施設を用いた共同研究体制の構築がまず有用だが、さらに日本初のバイオディフェンス医薬品・診断薬の開発を目指すならば、バイオテロに使われる恐れのある病原体が自然発生しやすい途上国で、開発途上だがbest availableな医薬品を発生時に迅速に治療的提供を行い知見を得るフレームワークに乗れるような協力関係が築かれている必要がある。

#### 新規技術導入の必要性

生物テロ対策に使用しうる薬剤開発や診断薬開発に資する iPS 細胞を活用したスクリーニング手法の開発は、米国で既に先行しており、我が国においても国内基盤技術としてその試験系の開発が急務である。感染性病原体を扱えない制約があっても、開発に有用な技術を有することで、海外研究機関との連携枠組みに参入し、開発プロセスに関与することができる。感染症研究分野のみならず、iPS 細胞といった日本に強みがある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。

#### E . 結論

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。

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、BSL 4 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。

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

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.

#### 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