

## 有害物質暴露等の対応を目的とした医薬品確保対策の国際比較

嶋澤 るみ子

大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授

(助成時：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科創薬科学 准教授)

まず、今回の研究の助成に関しまして、御礼申し上げます。

### 【スライド-1】

私の研究内容について、ここで有害物質を挙げていますが、軍事関係者や危機管理の関係者の間ではCBRN、要するに化学・生物・放射性核物質といった物質に対する暴露、つまり私たち一般人ですと、例えばテロに巻き込まれるとか、あとは原発事故に巻き込まれるといったときに暴露を受けた場合に、どういう医療対策を行っているのか。その中で特に医薬品をどのように確保しているかということについての研究になります。

### スライド-1

第21回 ヘルスリサーチフォーラム

有害物質暴露等の対応を目的とした  
医薬品確保対策の国際比較

嶋澤るみ子

### 【スライド-2】

本研究を行う背景として、大きく2つあります。

世界的には、特に2001年の同時多発テロ以降、あるいは日本ですとこの間の原発事故あたりから、このような有害物質暴露への医療対策というものが、国の安全対策上、重要視されてきたということがあります。

また、これは私の薬学的な興味なのですが、このようなCBRN対策医薬品というのは、通常の医薬品で行われているように、その有効性の検証をヒト対象とした前向きな介入試験によって証明することが、倫理上あるいは実現可能性上、不可能という問題があり、それについて何らかの方策なり考え方がなければ無理だということがあります。

ですので、あとからお示しますが、今のところ日本はこのようなCBRNの暴露に対す

### スライド-2

研究の背景と目的

- CBRN (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear)に代表される有害物質暴露への医療対策は、安全対策上重要
- CBRN対策医薬品は、通常の医薬品と異なり、その有効性検証をヒト対象の介入試験により実施することが困難

CBRN対策医薬品の開発・承認・使用のための特別な制度を有しない国・地域での効果的なCBRN対策医薬品の開発・承認に必要な指針・制度を提案することを目的とする

2

る医薬品の開発や承認、使用のための特別な制度というものがありませんので、そのような国で今後どうしていったらいいのかということを探し、提案することが大きな目的です。

【スライド-3】

研究方法ですが、これまで一応 CBRN への対策医薬品が日本でも承認されてきていますので、そういう場合に承認時にどのように有効性や安全性を評価し、あるいは承認後どのように評価しようとしているのかといったことを調査する、それを米国と比較する、という形を採りました。

この場合、米国を選択した理由は、簡単に想像していただけると思うのですが、米国は、例えば

Medical Countermeasures Initiative といったように、このような医薬品の開発、承認に対して非常に積極的な制度導入や運用を行っている国です。

スライド-3

**研究方法**

日本と米国でのこれまでの CBRN 対策医薬品の承認情報(承認時の有効性・安全性の評価、承認の制度、承認後の要求等)を調査

---

**米国選択理由**

- CBRN 対策医薬品の開発・承認等に最も積極的な制度導入・運用を行っている
  - Animal Rule (2002)
  - Medical Countermeasures Initiative (2010)
  - Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act (2013)

【スライド-4】

では、この調査を行うに当たって、どういう CBRN 物質を対象にするのかというところが問題になりますが、先ほどあったように米国ではいろいろな方策を採っていて、FDA のホームページなどに「こういう物質に対する対策を採っています」といったことが公表されていますので、その中で日米いずれかで治療薬が承認されているものを対象としました。

結論として、対象とした物質がここに示してあります。化学物質としてはサリンなどに代表されるような有機リン化合物、あるいはシアン化合物。バイオロジカルとしては、同時多発テロのときに使われた炭疽菌、あるいはボツリヌス毒素、ペスト。核、放射性物質に関しては、超ウラン元素や、あるいは放射性のセシウム、タリウム、ヨウ素などに対する治療薬としました。

スライド-4

**対象とした CBRN 対策医薬品**

“Bioterrorism and Drug Preparedness” @FDA に掲載されている CBRN 物質に対して日米のいずれかで治療薬が承認されているものを対象

- 対象とした CBRN 物質
  - **Chemical:** Organophosphate, Cyanide
  - **Biological:** Anthrax, Botulism, Plague
  - **Radiological/Nuclear:** Pu, Am, Cm, Radioactive Cs/Tl/I

【スライド-5】

次に CBRN 対策医薬品に関して、日本と米国それぞれで承認されているものを一覧で示しました。ちょっと細かいのですが、ざっと見た感じ、ほとんど同じ医薬品が承認されて

いることがお分かりいただけるかと思えます。

ここでちょっとだけ特徴がありまして、アメリカでは2つ、全く世界で初承認されている医薬品が存在しているところが違っています。この表の見方としては、グレーで書いてあるものは、承認されたときに新有効成分を含んでいるもので、それに対して黒字で書いてあるものは、既に承認されている医薬品に何らかCBRN対策の効能を追加したという場合です。

スライド-5

日本	CBRN物質	USA
Atropine	Organophosphate	Atropine, Pyridostigmine
Amyl nitrite, Hydroxocobalamin, Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Cyanide	Hydroxocobalamin, Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Penicillin G, Ciprofloxacin, Doxycycline, Levofloxacin, Minocycline, Norfloxacin, Tosufloxacin	Anthrax	Penicillin G, Ciprofloxacin, Doxycycline, Levofloxacin, Minocycline, <i>Raxibacumab</i>
なし	Botulism	<i>BAT (botulism antitoxin heptavalent)</i>
Levofloxacin, Streptomycin	Plague	Levofloxacin, Streptomycin
Ca-DTPA/Zn-DTPA	Pu, Am, Cm	Ca-DTPA/Zn-DTPA
Prussian blue	Radioactive Cs/Tl	Prussian blue
KI	Radioactive I	KI

青字: 新有効成分, 黒字: 世界初承認

【スライド-6】

次に、どういう経路で承認されたのかというところを、少し詳しく見ていきます。

あとでまとめてもう一度示しますが、日本も米国も、当然ながらヒトを対象とした前向き介入試験で評価しているものは一つもありませんでしたし、また、通常の承認審査といったような形で承認されているものもありませんでした。

これは、日本でどういう制度を使って承認されたのかという、それごとでまとめた表になっています。

適応外申請は、一般的には公知申請という呼び方のほうがよく知られているかもしれませんが、一般的に適応外で使用されている効能などを追加承認するときに、新たに臨床試験を実施することなく、これまでに既にあるデータやガイドラインでの評価を基に承認するという制度で、別にこれはCBRN対策医薬品に限らず用いられている制度です。

スライド-6

Scheme	承認品目	承認年月	審査期間 (月)	対象患者データ	PMC 承認条件
適応外申請	Amyl nitrite	Mar-02	23.7	Yes	No
	Hydroxocobalamin	Sep-07	50.1	Yes	No
	Streptomycin	Mar-01	9.3	Yes	No
テロ対策に伴う迅速審査	Ciprofloxacin	Dec-01	1.5	Yes	No
	Doxycycline	Mar-02	3.8	Yes	No
	Levofloxacin	Mar-02	4.4	Yes/No	No
	Minocycline	Feb-02	3.0	No	No
	Norfloxacin	Mar-02	4.0	No	No
迅速処理	Tosufloxacin	Mar-02	4.1	No	No
	Ca-DTPA/Zn-DTPA	Jul-11	6.9	Yes	Yes
	Prussian blue	Oct-10	10.1	Yes	Yes
不明	KI	Apr-13	2.3	Yes	No
	Atropine, Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Penicillin G				

青字: 新有効成分, PMC: postmarketing commitments

一つだけ日本で特徴的なのが、2001年の同時多発テロの場合の炭疽菌の対策のために、テロ対策に伴う迅速審査という特別な制度を設けて、その後半年間ぐらいの間に集中的に炭疽菌ですとか、同時にペストですとか、野兔病といったような感染症に対する医薬品を承認している点です。それともう一つ使われているのが迅速処理です。これも別に、多くの医薬品で何らか急いで承認しなければいけない場合に使われている薬事規制上の方策として、これは主に核とか放射性物質に対する医薬品が承認されています。

承認年月日を見ていただくと、ほとんど同時多発テロ以降、急速に承認されて、近年核物質に対する医薬品が承認されて、ほぼ米国とそろった形になったということが分かっていただけるかと思えます。

【スライド-7】

ちょっと駆け足になるのですが、次にアメリカの話です。

米国での一番の特徴というのが、Animal Ruleと俗称されているものの導入になります。また後で説明させていただきますが、これは簡単に言うとヒトで有効性評価ができない場合に、何らかのモデル動物に対する有効性評価で承認をしてしまいましょう、という制度です。この制度を使って、例えば、抗ボツリヌス毒素のような全く新規の医薬品が承認されているという現状があります。

【スライド-8】

ここで、承認されている医薬品の日米の差がどこに出ているのかという話になります。

日本で承認されていないけれどもアメリカで承認されているものの特徴が、全て米国のAnimal Ruleにより承認されているものというところにあります。

一方、日本で承認されているけれどもアメリカで承認されていないものも少しはあります。ここに示しましたが、例えばキノロン系の薬というのは、別に他の種類のキノロンの薬が承認されていますし、亜硝酸アミルに関しては、米国では他の医薬品でシアン化合物に対応できるので問題ないとされている状況なので、特に問題になりません。

【スライド-9】

日本とアメリカの差で、結局、大きく日本の問題は、国内既承認医薬品の効能追加か、あるいは海外で既に承認されているものを日本に持ってきて承認するかという状況になっているだけ、というところにあるかと思えます。

スライド-7

CBRN対策医薬品の承認:USA

Scheme	承認品目	承認年月	審査期間(月)	対象患者データ	PMC承認条件
Animal Rule	Pyridostigmine	Feb-03	1.1	Yes	Yes
	Hydroxocobalamin	Dec-06	6.0	Yes	Yes
	<u>Raxibacumab</u>	Dec-12	6.0	No	Yes
	<u>BAT</u>	Mar-13	6.0	Yes	Yes
	Levofloxacin (plague)	Apr-12	6.0	No	Yes
Federal Register (505(b)(2))	Penicillin G	NA	NA	NA	NA
	Doxycycline	Jun-02	6.5	NA	No
	Ca-DTPA/Zn-DTPA	Aug-04	4.3	Yes	Yes
	Prussian blue	Oct-03	6.8	Yes	Yes
Accelerated approval	Ciprofloxacin	Aug-00	6.0	Yes	Yes
	Levofloxacin (anthrax)	Nov-04	6.0	No	Yes
不明	Atropine, Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Minocycline, Streptomycin, KI				

青字: 新有効成分, 赤字: 世界初承認, PMC: postmarketing commitments

スライド-8

承認品目の差

日本× USA ○ Pyridostigmine (Organophosphate, Animal Rule) <u>Raxibacumab</u> (Anthrax, Animal Rule) <u>BAT</u> (Botulism, Animal Rule)
日本○ USA × Amyl nitrite (Cyanide, 適応外申請) Norfloxacin (Anthrax, テロ対策に伴う迅速審査) Tosufloxacin (Anthrax, テロ対策に伴う迅速審査)

スライド-9

CBRN対策医薬品承認: Summary

- 両国共通
  - 承認申請を目的にした前向き臨床試験結果に基づく申請はない
  - 何らかの特別な承認の制度を用いている
- 日本: 国内既承認医薬品の効能追加か、海外既承認医薬品の承認のみ
- 米国: 全くの新規有効成分raxibacumab, BATの承認がなされている

【スライド-10】

それで、なぜアメリカでAnimal Ruleなどというものが導入されたかという、アメリカの連邦食品・医薬品・化粧品法と呼ばれているもので、医薬品承認のための有効性証明はヒト臨床試験を含むSubstantial Evidenceでなければいけないということが法律上決まっています、そのためにヒト臨床試験実施が困難な医薬品開発に対しては何らかの新しい制度を作らなければいけなかったという事情があります。

こういう制度を導入し、その承認後に…ポストマーケティングコミットメントと呼ばれるものですが…ヒトで使われた場合に評価しましょうということによって認められています。

【スライド-11】

ただし、アメリカのAnimal Ruleを利用したCBRN対策の医薬品開発というものも、アメリカでも問題があります。まず動物疾患モデルの確立が不十分で有効性評価が難しいとか、あるいは開発者に対しては経済的インセンティブもなく、また開発リスクが高いとか、あるいは、私たち使ったことがある人がそもそもいないと思うのですが、なかなか一般に医薬品の理解がされづらいという部分があります。

【スライド-12】

最後にまとめです。

Animal Ruleの導入が、米国において新規有効成分の承認に非常に貢献していることが、今回証明できました。

一方、Animal Ruleの効果的な運用にはさまざまな対策が必要であり、それらを探っていきながら、また日本での導入を考えていくというのが現実的なのではないかと、今のところは思っております。

スライド-10

米国でのAnimal Rule導入と運用

- 導入まで
  - FDCAでは医薬品承認の有効性証明にヒト臨床試験を含むsubstantial evidenceを要求
  - ヒト臨床試験実施が困難な医薬品開発が不可能
- 制度の内容
  - 承認には、モデル動物での有効性評価と、ヒトでの安全性評価が必要
  - PMCとしてヒトでの評価が要求
- 制度の運用
  - 2012年4月まで既承認医薬品の効能追加のみ
  - 2012年12月以降、新規有効成分が承認

スライド-11

Animal Ruleを利用したCBRN対策医薬品開発

問題点	対応策
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 動物疾患モデルの確立が不十分で有効性評価が難しい</li> <li>• 経済的インセンティブがないのに、開発リスクが高い</li> <li>• CBRN対策医薬品の特殊性に対する理解が不足している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 動物疾患モデル開発の基礎研究への投資と、その成果の速やかな評価指針への反映</li> <li>• CBRN対策医薬品の計画的な備蓄による安定供給と計画生産の両立</li> <li>• 不測のCBRN物質暴露時の承認後使用成績収集体制の確立</li> </ul>

スライド-12

まとめ/結論

- 日本の承認CBRN対策医薬品の種類と効能、承認に必要なデータは米国と類似しているが、新規有効成分が承認されたことはない
- 日本未承認、米国既承認のCBRN対策医薬品は米国Animal Ruleにより承認されたものであり、特に新規有効成分の承認に貢献している
- Animal Ruleの効果的な運用には様々な対策が必要だが、特に新規物質のCBRN対策医薬品への開発促進に効果があると考えられる

## 質疑応答

**会場：** このように承認された薬が、実際にテロとかに対して、どのように運用するかとか、どの程度備蓄されているのかというようなことについて、教えていただけませんかでしょうか。

**嶋澤：** 日本の場合とアメリカの場合でお話しするのですけれども、日本だと基本的に都道府県とか、もしくは市町村ごとで備蓄計画を立てて備蓄しているということになります。日本の場合ですと、いわゆる原発事故の後に、放射性物質に対するものについて、原発がある所のそばで備蓄しているというのが主な対策です。米国は、国としての政策と州としての政策があって、計画的に生産して備蓄するというのを、先ほど出た Initiative の法律の中で「こうやりましょう」ということを出してやっているという現状です。

**座長：** こういったものを開発するのは、アメリカもそうですけれども、一般の企業で経済的なインセンティブありませんし、すぐリスクも高いので無理だと私などは思うのですが。日本の場合は特にそうなのですが、アメリカでも一般の企業はこういうふうに対応していますか。

**嶋澤：** アメリカの場合は、早い話、軍事予算の一部として大量のグラントが出て、それに一般企業も含めて応募して開発するという形です。日本の場合は原発事故の後に、いくつかそういう、特に核物質に対するものがあって、大学の先生とかが、まだされているという現状です。

**座長：** 今お話しされたように、やはり国のレベルで、国の機関がきちんと研究費を出して、それをちゃんとサポートして行かない限り難しいでしょうね。先生もそういうお考えなのですね。

**嶋澤：** はい。特に米国は非常に予算を使っています。

**座長：** そうですね。