

平成10年度 厚生科学研究費補助金
(厚生科学 特別 研究事業)

研究報告書

健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄
システムの開発に関する研究

主任研究者 倉田 毅

健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄システムの
開発に関する研究

平成10年度 研究組織

主任研究者（班長）

倉田 毅 国立感染症研究所 感染病理部長

分担研究者

荒川宜親 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部長

高橋元秀 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

島崎修次 杏林大学 医学部 救急医学教室教授

金城喜榮 沖縄県衛生研究所 所長

鳥羽通久 (財) 蛇族学術研究所 所長

協力研究者

村田厚夫 杏林大学 医学部 救急医学教室講師

野崎真敏 沖縄県衛生研究所 ハブ研究室室長

堺 淳 (財) 蛇族学術研究所 主任研究員

大隈邦夫 (財) 化学及血清療法研究所 次長

オブザーバー

厚生省 医薬安全局

血液対策課

中井清人 課長補佐

本多克行 情報企画係長

目 次

1. 研究報告書概要	主任研究者	倉田 毅 . . .	1
2. 総括研究報告	主任研究者	倉田 毅 . . .	4
3. 分担研究報告			
(1) 抗毒素の確保計画に関する研究		荒川宜親 . . .	7
(2) 抗毒素の品質管理技術の確立に関する研究		高橋元秀 . . .	57
(3) 抗毒素の効果と治療指針に関する研究		島崎修次 . . .	80
(4) 抗毒素の使用実態と疫学調査に関する研究		金城喜榮 . . .	87
(5) 抗毒素の試作製造に関する研究		鳥羽通久 . . .	105
4. その他			
研究班会議事録			109

研究報告書概要

①研究費の名称=厚生科学研究費

②研究事業名=厚生科学研究費補助金(特別研究事業)

③研究課題名=健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄システムの開発に関する研究

④国庫補助金精算所要額= 20,000,000

⑤研究期間(年度)= 1998-1999

⑥主任研究者名=倉田 毅(国立感染症研究所)

⑦分担研究者名=荒川宜親(国立感染症研究所 細菌・血液製剤部),高橋元秀(同部),
島崎 修次(杏林大学 医学部救急医学教室), 鳥羽通久((財)日本蛇族学術研究センター),
金城喜栄(沖縄県衛生環境研究所)

⑧研究目的=国内で報告されている抗毒素治療の効果が期待できる発生事例について、疫学調査を行うとともに海外の情報を収集し、抗毒素確保のための具体的なシステムを構築する。本来それら抗毒素は製薬企業などにより承認許可を取得した上で輸入されることが望ましいものであるが、我が国ではきわめて稀にしか発生しないため、企業における開発は期待できない。国内で新規及び緊急的に製造可能なものについては、試験製造を行い、海外から輸入可能なものについては入手経路を明確化して緊急体制を整える。確保できた製剤の品質管理は、現在生物学的製剤で行われている方法に準し、また新しい分子生物学的、物理化学的手法を導入した品質管理法を確立して安全性と有効性の品質保証技術を検討する。品質保証が確認された製剤は、国内数箇所の拠点で管理、保管し、緊急時に対処、可能な組織、システムを確立する。これらシステムの構築により、きわめて稀ではあるが重篤な症状を引き起こす毒素性疾患による事故の健康被害が救済され、また今後新たに起こり得る事例に対しても今回のシステムは規範として期待できる。さらに、現行ウマ血清を材料としている抗毒素製剤は副反応の発生が報告されており、遺伝子工学の手法等を利用したヒト型モノクローナル抗体等の改良型治療用抗毒素の開発に取り組む。これらは、国際的に開発が切望されているものであり、製剤化による国際的な貢献度は高く評価されることが期待される。

⑨研究方法=症状が重篤であるにも関わらず、我が国では極めて稀にしか発生しないことから企業における開発が進まず、その供給体制が整備されていない毒蛇の咬傷等に対する抗毒素が少なからず存在している。それらの抗毒素について、緊急時の健康危機管理の観点から、その開発及び試験製造を行うとともに、高度救命救急センター等とも協力しつつ備蓄システムの開発を行う。

(1) 必要とされる抗毒素等の確保計画の作成に関する研究

我が国において必要とされる抗毒素に関する情報収集を行い、必要とされる抗毒素の種類及びそのプライオリティーを明らかにするとともに、その入手方法、必要とされる量及び備蓄場所について検討を行う。得られた検討結果をもとに、抗毒素等の確保計画を作成する。平成10年度においては、当面緊急に必要なとされる抗毒素の確保計画を作成する。

(2) 抗毒素の試験製造に関する研究

諸外国から輸入できない、または、我が国独自で開発する必要がある抗毒素の試験製造を行う。平成10年度においては、我が国でしか生息していないヤマカガシの抗毒素開発を目的に、ヤギ免疫を行う。

(3) 抗毒素等の開発・備蓄システムの開発に関する研究

我が国に必要な抗毒素で、且つ諸外国から輸入可能な抗毒素を輸入し、我が国における有効性及安全性を確認しつつその開発を行う。開発した抗毒素を備蓄するための保管指針を作成するとともに、緊急時の抗毒素による治療指針（インフォームド・コンセントの様式、投与方法等）を作成する。また、タンビマムシ等の外来種で我が国の同種のものと同種間違う恐れのあるものについて、その見分け方の指針を作成し、医療機関への普及を図る。

さらに、開発した抗毒素について、緊急時に対応するための備蓄システムを開発するとともに、それらを安全に且つ効果的に備蓄するため、抗毒素等の力価、品質等の測定方法の開発、また、それらの維持技術を検討する。

⑩結論= (1) 海外においては様々な蛇毒、昆虫毒及び海洋生物の治療用抗毒素製剤が市販されている。海外で製造している抗毒素の薬務行政と品質管理について、10年度輸入した3製造所と11年度輸入を計画しているオーストラリアの状況を調査した。各国とも抗毒素は50年以上前に製造が開始されており、製造認可、製造方法ともに古典的なものである。また、きわめて特殊な製剤で供給量も少ないため、企業として改良するための経済的、基礎研究活動を導入することが市場原理上不可能であった。薬事行政上の取り扱いで新規製剤の認可においては、オーファンドラッグとして取り扱われる条件はそろっており、原血清の精製、乾燥製剤化などの一部変更時には優遇される措置が取られている。

(2) 当面に必要なとされる抗毒素としては、その重篤性、予想される事故の発生頻度を考慮し、ヤマカガシ抗毒素、乾燥コブラ抗毒素、台湾ハブ抗毒素、タンビまむし抗毒素、海へび抗毒素、ハブクラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素の対応が必要である。平成10年度はヤマカガシ抗毒素の製造計画を協議し、蛇の捕獲、採毒は蛇族学術研究所、動物の免疫は化学及血清療法研究所で行うこととした。

なお、海外からの輸入抗毒素は、以下の製剤について手続を継続中である。

1. タイ国赤十字 タイコブラ抗毒素 20本
2. 台湾 台湾ハブ毒素 20本
3. 中国上海研究所 中国まむし抗毒素 40本

(3) 沖縄県においては、国内で抗毒素が製造されていない毒性生物による事故が発生しているため、緊急的な対応策を検討し、数種の抗毒素を輸入し、患者発生が心配される地域病院に備蓄している。また、沖縄県では国内製造したハブ抗毒素が治療用に用いられ効果を挙げている。

(4) ヤマカガシ抗毒素の試験製造は過去においてウサギ及び山羊を免疫用動物として行

われた経緯がある。抗原用の蛇毒はハブ、まむしのように1匹の個体から繰り返し採毒するのは異なり、毒腺を切除する方法のため多くの蛇を捕獲する必要がある。免疫動物としてヤギとウマが候補に上がっているが、その決定は11年度の採毒状況により決定する。国内製造の抗毒素はすべてウマ製剤であるため、可能であればウマの免疫を計画したいが、11年度に行う採毒作業の状況により免疫抗原量が少量で可能と思われるヤギを用いる可能性もある。

(5) 国内でのまむし咬傷の情報や治療法については過去の事例報告は救急救命センターに集約が可能である。また全国に組織化されている救命センターは、海外から輸入した抗毒素製剤や国内製造したヤマカガシ抗毒素の備蓄保管場所として適切な機能を有した組織である。

(6) 本年度、海外から購入した抗毒素または国内で製造する抗毒素は、製薬企業等によって、正式な承認許可を得ることが期待しにくいものであり、国民の健康被害救済のために国家で購入・備蓄する事が必要である。海外からの輸入に際して我々は医師の個人輸入という事務手続きで対応した。様々な規則、申請書類の提出を求められ、さらに備蓄保管する抗毒素を緊急時に使用する場合は輸入した個人の使用という規制枠が生じた。輸入に関する規制、ウマ血清類の検疫に関しては、国が用意すべき抗毒素が特例事項で処理できるようなシステムの構築が必要である。さらに、班終了後、継続的に保管管理するには限度があり、例えば、現在やられているガスエソウマ抗毒素、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素のように国家買い上げにする供給を行うなど、国が責任を持ってその安定供給につとめる必要がある。

総括研究報告書

健康危機管理のための抗毒素の開発・備蓄システムの開発に関する研究

主任研究者 倉田 毅 国立感染症研究所 感染病理部

研究要旨

平成 11 年 4 月より「感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律」が施行され、感染症に対する総合的な施策が図られる。国民の健康危機管理を推進するなかで、症状が重篤であるにも関わらず、我が国では極めて稀にしか発生しないことから企業における開発が進まず、その供給体制が整備されていない毒蛇の咬傷、海洋生物等に対する抗毒素が少なからず存在している。それらの抗毒素について、緊急時の健康危機管理の観点から、その開発及び試験製造を行うとともに、高度救命救急センター等とも協力しつつ備蓄システムの開発を行う。

分担研究者名

荒川宜親 (国立感染症研究所 細菌・血液製剤部)
高橋元秀 (国立感染症研究所 細菌・血液製剤部)
鳥羽通久 (財団法人 蛇族学術研究センター)
島崎修次 (杏林大学 医学部 救急医学教室)
金城喜榮 (沖縄県衛生環境研究所)

A. 研究目的

国内で報告されている抗毒素治療の効果が期待できる発生事例について、疫学調査を行うとともに海外の情報を収集し、抗毒素確保のための具体的なシステムを構築する。国内で新規及び緊急的に製造可能なものについては、試験製造を行い、海外から輸入可能なものについては入手経路を明確化して緊急体制を整える。確保できた製剤の品質管理は、現在生物学的製剤で行われている方法に準拠し、また新しい分子生物学的、物理化学的手法を導入した品質管理法を確立して安全性と有効性の品質保証制度を検討する。品質保証が確認された製剤は、国内数箇所の拠点で管理、保管し、緊急時に対処可能な組織、システムを確立する。

これらシステムの構築により、きわめて稀ではあるが重篤な症状を引き起こす毒素性疾患による事故の健康被害が救済され、また今後新たに起こり得る事例に対しても今回のシステムは規範として期待できる。

さらに、現行ウマ血清を材料としている抗毒素製剤は副反応の発生が報告されており、遺伝子工学の手法等を利用したヒト型モノクローナル抗体等の改良型治療用抗毒素の開発に取り組む。これらは、国際的に開発が切望されているものであり、製剤化による国際的な貢献度は高く評価されることが期待される。

B. 研究方法

(1) 必要とされる抗毒素等の確保計画の作成に関する研究

我が国において必要とされる抗毒素に関する情報収集を行い、必要とされる抗毒素の種類及び導入のプライオリティーを決定するとともに、その入手方法、必要とされる量及び備蓄場所について検討を行う。得られた検討結果をもとに、平成 10 年度において、当面緊急に必要なとされる抗毒素の確保計画を作成する。

(2) 抗毒素の試験製造に関する研究

諸外国から輸入できない、または、我が国独自で開発する必要がある抗毒素の試験製造を行う。平成 10 年度においては、我が国でしか生息していないヤマカガシの抗毒素開発を目的に、蛇毒採取の方法、免疫動物の選択 (ヤギまたはウマ) 等計画を具体化する。

(3) 抗毒素等の開発・備蓄システムの開発に関する研究

我が国で必要な抗毒素で、且つ諸外国から輸入可能な抗毒素を輸入し、我が国における有効性や安全性を確認しつつその開発の妥当性を検討する。

開発した抗毒素を備蓄するための保管指針を作成するとともに、緊急時の抗毒素による治療指針 (インフォームド・コンセントの様式、投与方法等) を作成する。また、タンビマムシ等の外来種で我が国の同種のものと同種の間違ふ恐れのあるものについて、その見分け方の指針を作成し、医療機関への普及を図る。

さらに、開発した抗毒素について、緊急時に対応するための備蓄システムを開発するとともに、

それらを安全に且つ効果的に備蓄するため、抗毒素等の力価、品質等の測定方法の開発、また、それらの維持技術を開発する。

C. 結果

(1) 海外においては様々な蛇毒、昆虫毒及び海洋生物の治療用抗毒素製剤が市販されている(文献1)。海外で製造している抗毒素の薬務行政と品質管理について、10年度輸入した3製造所と11年度輸入を計画しているオーストラリアの状況を調査した。各国とも抗毒素は50年以上前に製造が開始されており、製造認可、製造方法ともに古典的なものである。また、きわめて特殊な製剤で供給量も少ないため、企業として改良するための経済的、基礎研究活動を導入することが市場原理上不可能であった。薬事行政上の取り扱いで新規製剤の認可においては、オーファンドラッグとして取り扱われる条件はそろっており、原血清の精製、乾燥製剤化などの一部変更時には優遇される措置が取られている。

(2) 当面に必要とされる抗毒素としては、その重篤性、予想される事故の発生頻度を考慮し、ヤマカガシ抗毒素、乾燥コブラ抗毒素、台湾ハブ抗毒素、タンビまむし抗毒素、海へび抗毒素、ハブクラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素の対応が必要である。平成10年度はヤマカガシ抗毒素の製造計画を協議し、蛇の捕獲、採毒は蛇族学術研究所、動物の免疫は化学及血清療法研究所で行うこととした。なお、免疫動物としてヤギとウマが候補に上がっているが、野外の蛇の捕獲数が不確定なために毒素収集量が予測がつかない。

海外からの輸入は、以下の製剤について手続を終了した。

1.タイ国赤十字	タイコブラ抗毒素	20本
2.台湾	台湾ハブ毒素	20本
3.中国上海研究所	中国まむし抗毒素	40本

(3) 沖縄県においては、国内で抗毒素が製造されていない毒性生物による事故が発生しているため、緊急的な対応策を検討し、数種の抗毒素を輸入し、患者発生が心配される地域病院に備蓄している。また、沖縄県では国内製造したハブ抗毒素が治療用に用いられ効果を挙げている。

(2) ヤマカガシ抗毒素の試験製造は過去においてウサギ及び山羊を免疫用動物として行われた経緯がある(資料12)。抗原用の蛇毒はハブ、まむしのように1匹の個体から繰り返し採毒するの

とは異なり、毒腺を切除する方法のため多くの蛇を捕獲する必要がある。国内製造の抗毒素はすべてウマ製剤であるため、可能であればウマの免疫を計画したいが、11年度に行う採毒作業の状況により免疫抗原量が少量で可能と思われるヤギを用いる可能性もある。

(3) 国内でのまむし咬傷の情報や治療法については過去の事例報告は救急救命センターに集約が可能である。また全国に組織化されている救命センターは、海外から輸入した抗毒素製剤や国内製造したヤマカガシ抗毒素の備蓄保管場所として適切な機能を有した組織である。

D. 考察

(1) 国内において製造市販されている抗毒素は、破傷風、ジフテリア、ガスエソ、ボツリヌス、まむし及びハブ抗毒素がある。このうち、ジフテリア、ガスエソ及びボツリヌス抗毒素は、厚生省の国家買い上げ品として製造・購入されており緊急時の対応に備えている。以前、研究用としてヤマカガシ抗毒素が試作製造されたが、在庫は枯渇している。国外では、さまざまな国で蛇、昆虫及び魚類の毒素に対する抗毒素が製造され、あるものは販売されているようである(文献1)。ヒト型モノクローナル抗体の開発研究は行われているが、上述の毒性疾患に対しての抗毒素類は現在市販化されているものはないようである。

本研究は日本国民に対する健康危機管理の充実を計るもので、厚生行政上重要な基礎研究であり、本件研究班の活動により今後予想または緊急対応が必要な事例の良い規範になるだろう。

(2) 現行抗毒素の品質管理として国家検定制度があり、国立感染症研究所 細菌・血液製剤部で行われ、国内標準品の標準化、試験法の確立及び標準品を国内外に管理・交付している。抗毒素の有効性と安全性試験は、実験動物を用いた生物検定法が用いられるため、試験に用いる試験毒素、抗毒素の生物活性は精度管理された信頼性の高い方法が要求され、試験の確立を検討している。

(3) 近年、は虫類や危険動物を飼育するペット愛好者が増えているが、飼育管理の不備による動物の逃亡が毎年数例報道されている。国内に土着の蛇以外の事故例が起こっている理由に、沖縄の例ではタイ、台湾等から愛玩用、商用目的で輸入した蛇が不適当な管理下から逃げ出したことが原因とされている。緊急治療用の抗毒素の輸入も重要であるが、用意できる抗毒素にも限度があるため、生体輸入動物の検疫の充実、危険動物の輸入制限等の法的措置も必要である。

E. 結論

本年度、海外から購入した抗毒素または国内で緊急製造する抗毒素は、製薬企業等によって承認許可を得て輸入されることが期待できにくいものであり、国民の健康被害救済のために国家で購入・備蓄する事が必要である。海外からの輸入に際して我々は医師の個人輸入という事務手続きで対応した。様々な規則、申請書類の提出を求められ、さらに備蓄保管する抗毒素を緊急時に使用する場合は輸入した個人の使用という規制枠が生じた。輸入に関する規制に関しては、国が用意すべき抗毒素が特例事項で処理できるようなシステムの構築が必要である。さらに、班終了後、継続的に保管管理するには限度があり、例えば、現在行われているガスエソウマ抗毒素、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素のように国家買い上げによる供給を行うなど、国が責任を持って安定供給に努める必要がある。

(1) 抗毒素製剤はいずれの国でも Grandfather's product と呼ばれるように 50 年以前の極めて古典的な技法で製造されている。しかし、患者治療には他に代わる療法は開発されておらず重要な製剤となっている。製造法の改良、新規開発は、経済的負担が重くなるため各国共通の問題であり、製造所では人的、経済的な投入はなされていない。

(2) 国内で当面必要とされる抗毒素としては、その重篤性、予想される事故の発生頻度を考慮し、ヤマカガシ抗毒素、乾燥コブラ抗毒素、台湾ハブ抗毒素、タンビまむし抗毒素、海へび抗毒素、ハブクラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素の対応が必要である。

その対応策としてヤマカガシ抗毒素は国内製造、乾燥コブラ抗毒素、台湾ハブ抗毒素、タンビまむし抗毒素、海へび抗毒素、ハブクラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素については海外から輸入することとした。

(3) 現在、全国の緊急医療体制の拠点となっている救命救急センターは抗毒素の保管、備蓄場所として、また治療指針等の作製に当たり臨床現場の情報を継続的に相互活用できることが期待された。

F. 研究発表

I. OMORI-SATO, T., TAKAHASHI, M., NAGAOKA, Y. and MEBS, D.

[Comparison of antihemorrhagic activities in skeletal muscle extracts from various animals against Bothrops Jararaca snake venom.]

Toxicon. 36. (2) 421-423. 1998

2. 山口芳裕、島崎修次他：臨床スポーツ医学、15、1998

3. 後藤英昭、島崎修次他：当高度救命救急センターにおける急性薬物中毒の現状、第 20 回日本中毒学会総会、平成 10 年 7 月

G. 知的所有権の取得状況考察

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

1. Antivenoms: A list of hyperimmune sera currently available for the treatment of envenoming by bites and stings. R.D.G. Theakston and D.A. Warrell Toxicon Vol.29. p1419-1470. 1991

2. Snake-bites: appraisal of the global situation. J.-P. Chippaux WHO Bulletin OMS. Vol.76 (5) 515-524 1998

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別 研究事業）
分担研究報告書

抗毒素の確保に関する調査研究

分担研究者 荒川宜親 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

協力研究者 高橋元秀 同所 細菌・血液製剤部

研究要旨

国内で報告されている抗毒素治療の効果が期待できる発生事例について、疫学調査を行うとともに海外の情報を収集し、抗毒素確保のための具体的なシステムを構築する。国内で新規及び緊急的に製造可能なものについては試験製造を行い、海外から輸入可能なものについては入手経路を明確にして緊急体制を整える。今年度に海外から輸入可能な製剤を決定し、輸出入に関する相手国側、国内側の問題点を明確にする。さらに、危機管理の対応策を検討、今後予想される時のモデルを作り上げる。

A. 研究目的

国内で報告されている抗毒素治療により効果が期待できる発生事例について、疫学調査を行うとともに海外の情報を収集し、抗毒素確保のための具体的なシステムを構築する。国内で新規及び緊急的に製造可能なものについては試験製造を行い、海外から輸入可能なものについては入手経路を明確化して危機管理体制を整える。

B. 研究方法

1. 輸入可能な抗毒素の輸入方法の確立

我が国において必要とされる抗毒素に関する情報収集を行い、抗毒素の種類及びそのプライオリティーを決定するとともに、その入手方法、必要量及び備蓄場所について検討を行う。得られた検討結果をもとに、平成10年度においては、当面緊急に必要なとされる抗毒素の確保計画を作成する。

2. 数種の抗毒素製剤の供給が整っているオーストラリアの抗毒素供給体制と品質管理に関する調査：国内で必要な以下の抗毒素製剤についてオーストラリアの製造現場および薬事規制、供給体制と国家の関わりを調査する。

セアカゴケグモ (Red spiders; *Latrodectus hasseltii*) :

ハブクラゲ (Australian chirodropid box jellyfish; *Chironex fleckeri*) :

オコゼ (Stonefish; genus *Synanceia*) :

ウミヘビ (All species of sea snakes) :

3. 国内で緊急的に製造する抗毒素

ヤマカガシは日本国内全域に生息している無毒蛇とされていたが、咬傷により血液凝固系に機能障害をおこし死に至る例も報告されている。以前、研究用としてヤマカガシ抗毒素が試作製造され、治療用に用い

られ効果が見られたとの報告がある。しかし、この抗毒素も在庫は枯渇しているため、国内で製造することとした。製造の経験のある日本蛇族研究所を中心として、10年度から具体的な方法を検討した。

C. 結果

1. 国外数ヶ国で蛇、昆虫及び魚類の毒素に対する抗毒素が製造販売されている（文献1参照）。製造品目の大半は蛇毒抗毒素でブラジル、オーストラリア、インド、フランスおよび中国等で国内需要のみならず輸出している国が多い。本来これらの抗毒素は製薬企業等によって承認許可が取得された上で輸入されることが望ましい。しかし、そのような企業による開発はほとんど期待できないので我が国で海外から輸入するためには、医師が個人輸入し、医師個人の責任において治療に用いるのが原則である。輸入する医薬品のうち、麻薬、第1種向精神薬、あへん、覚醒剤原料、ワクチン及び免疫血清については、非自由化品目として国内に輸入する際には通産大臣の輸入割当をまず受けなければならない。（毎年度2回、上期4～9月、下期10～3月）以下に現在行っている事務手続きの概要を示す。

(1) 輸入割当の申請（資料1）

- ・厚生省健康政策局経済課長宛
抗毒素の輸入依頼書
- ・通産省貿易局輸入課（輸入貿易管理令）
輸入（承認・割当）申請
計画書

(2) 薬監証明の申請（資料2）

- ・輸入報告書
- ・商品説明書
- ・医師免許証
- ・必要理由書
- ・仕入書

(3) 通関に必要な検疫書類（資料3）
抗毒素の原材料がウマ血清であるために動物検疫が問題となる。

- ・免疫したウマの健康証明書
（相手国農林省等機関の証明書）

2. オーストラリアの抗毒素製剤薬務行政と製造所の現状調査

(1) Therapeutic Goods Administration (TGA) の組織と薬務行政調査

組織と業務に関連する資料を添付し、そのリストを以下に示す（資料4）。

- ・TGAの組織と業務内容
- ・認可申請品の評価過程
- ・オーファンドラッグプログラム

近年、抗毒素製剤が新規に許可申請がおこなわれた事例はないようであるが、抗毒素療法の例数は少ないので、許認可に当たっては1998年TGAが出版したオーファンドラッグに対する規則を適用するようである。この国の特徴的なオーファンドラッグの条件として、重大な疾病であること、同様な医薬品が無いこと、さらにその発生が人口100,000当たり11人以下であることが求められる。この条件は諸外国の規制と比べると比較的緩い（EC：50/100,000、USA：75/100,000）。通常の医薬品で有れば申請時に10,000AUS\$、評価検討に、申請書類のページにもよるが、約80,000AUS\$が要求される。しかし、オーファンドラッグに対しては経済的負担の軽減策として免除されている。

抗毒素は国家買い上げ品として、主に各州の公営の病院に保管され、緊急時に対応可能なシステムができています。抗毒素の使用に際しては、日常の事故が多いため、医師に対するトレーニングは医療の現場で習得でき、製剤に添付されている使用説明書以外には特別な指示書の発行はおこなっていない。

(2) オーストラリア Common Wealth Laboratory LTd., (CSL)の抗毒素製造及び品質管理状況

1940年代に破傷風抗毒素製造をはじめに国家設立された製造所であり、1970年代よりGMPシステムの導入が図られた。1990年に政府が100%株式を保有する民営化が図られ、1994年に正式に政府から分離した民間の株式会社となった。現在製造中のウマ免疫用抗原は海蛇を除いてはすべて自社で準備可能であり、7-10種類の蛇毒に対する抗毒素を製造している。セアカゴケグモはウサギ免疫血清、オコゼは羊免疫血清が原料となっているが、他はすべてウマ免疫血清である。ウマの免疫は輸入したペルシュロン種を用いて基礎免疫から毒素を用い、高度免疫後、1回に8リッターを1週間に3回採血し、8週ごとに繰り返す。血漿は無菌的に冷暗所で保存され合計約500リッターが原液となる。血漿の精製はGMPによる工程管理された方法で、6名のスタッフによって濃縮工程、ペプシン消化等の処理がおこなわれる。品質管理試験法は、以前はBritish pharmacopiaに準拠しておこなわれていたが、最近ではEuropean pharmacopiaに基づいておこなわれ、自国の基準は用意されていないようである。抗毒素は特殊な製剤であるために、本来用意すべき参照品または標準品がなく、試験ごとに試験毒素の定量を対照とした力価試験法(challenge test)であった。TGAの査察は定期におこなわれているようである。抗毒素製剤はすべて液状品で2-8℃保存にて2年間の有効期限である。Grandfather's productsと呼ばれているごとく、抗毒素製剤は40-50年前の製造技術を維持し、改良・開発はおこなわれていない。これは認可承認時の製造工程を変更することによる製造方法の一部変更届けが義務づけられてい

るため、日本国内と同様に現状維持で由とする方針である。蛇毒に対する基礎研究は主にメルボルン大学で行われ、TGA及びCSL 3者による定期的な研究会は実施されているようである。蛇抗毒素製剤はマレーシア、中近東に輸出されている。

抗毒素の価格はCSLと政府機関と協議して決定される。これは、抗毒素製剤は実質100%国家負担であるため予算化が必要で、抗毒素備蓄拠点、病院の年間使用量、期限切れ本数等を考慮に入れた製造・供給をおこなっている。

以下に資料として添付するCSL関連資料を示す(資料5)。

- ・ CSL全体の組織図
- ・ 抗毒素製造部門の組織(部、課)
- ・ 品質管理部門の組織
- ・ 動物関連部門の組織
- ・ セアカゴケグモ抗毒素の品質管理記録
- ・ 同上 使用説明書
- ・ 抗毒素製剤のハンドブック 表紙
- ・ 同上 目次
- ・ 同上 製剤リスト

(3) 現在国有品として用意されている抗毒素の保管場用および連絡先を資料6に示す。緊急に必要と考えるヤマカガシ抗毒素の製造は、蛇族学術研究所においてウサギ及びヤギを用いて、昭和60-62年度の科学研究費補助金を受けて「ヤマカガシドウベルノイ腺毒抗毒素血清の試作」がおこなわれた(鳥羽分担研究者報告書 参照)。製造された抗毒素はヤマカガシ咬傷の緊急措置として治療に使われた結果、咬傷後早い投与で有れば有効性が認められた。在庫が少なくなっており、追加製造することとした。

D. 考察

海外においては様々な蛇毒、昆虫毒及び海洋生物の治療用抗毒素製剤が市販されていた。国内で抗毒素が製造されていない毒性生物による事故が発生している沖縄県においては、緊急的な対応策を検討した。その結果、平成6年にタイ国赤十字よりコブラ抗毒素、平成7年にオーストラリア Common Wealth Laboratory Ltd. (CSL) より毒グモ抗毒素及び平成10年に同 CSL よりクラゲ抗毒素を医師が個人輸入した。本研究班では当面に必要とされる抗毒素としては、その重篤性、予想される事故の発生頻度を考慮し、ヤマカガシ抗毒素、乾燥コブラ抗毒素、台湾ハブ抗毒素、タンビまむし抗毒素、海へび抗毒素、ハブクラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素の対応を検討する。

E. 結論

(1) 抗毒素製剤(ウマ)を海外から輸入するために今回我々が行った手続は、輸入割当を申請し、薬監証明および動物検疫に必要な書類を提出して個人輸入の方法をとった。現在事務処理と抗毒素の入手を継続中である。

(2) 各種抗毒素を製造販売しているオーストラリア CSL の製造品質管理を調査した結果、ウマ抗毒素の製造方法は古典的で新しい技術の導入は行っていないが、品質管理に対するシステム(GMP等)は日本国内の製造所に比べ整理されていた。また TGA による製剤に対する品質保証は GMP 査察を中心に行い、一般試験法を除いては毎ロットの検定は実施されていない。抗毒素の製造認可承認はオーファンドラッグ対象品目として扱われているが、近年申請された製剤はなかった。抗毒素は各州主要病院に備蓄保管され、患者の治療費は全額国家負担でまかなわれている。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況考察

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

文献

1 : List of available CSL antivenoms
CSL antivenom handbook

資料1 : 輸入割当申請

資料2 : 薬監証明

資料3 : 通関検疫書類

資料4 : TGA 関連資料

資料5 : CSL 関連資料

資料6 : 抗毒素の保管場用と連絡先

平成11年2月15日

厚生省健康政策局経済課長 殿

国立感染症研究所
感染病理部長 倉田 毅



「生物学的製剤の抗毒素」輸入についてのお願い

症状が重篤であるにも関わらず、我が国では極めて稀にしか発生しないことから企業における開発が進まず、その供給体制が整備されていない毒蛇の咬傷等に対する抗毒素が少なからず存在しています。それらの抗毒素について、緊急時の健康危機管理の観点から、その開発及び試験製造を行うとともに、高度救命救急センター等とも協力しつつ備蓄システムの開発を行う研究班を立ち上げました。

平成10年度には、以下の抗毒素を輸入し、海外からの輸入システムを構築し、今後予想される緊急時に対する永年的な対応を整えたいと思います。

	輸入元	輸入予定本数
1. 乾燥コブラ抗毒素	タイ赤十字研究所	20本
2. 台湾ハブ抗毒素	台湾国立予防医学研究所	30本
3. タンビまむし抗毒素	中国上海生物製品研究所	40本

以上の品目について、輸入割当品目への追加をしていただきたく、よろしくお取り計らいくださいますようお願いいたします。

別 表 ⑤

T2010

根拠法規	輸入貿易管理規則
主務官庁	通商産業省

輸入(承認・割当)申請書

申請者名 _____ 記名押印 _____
 又は署名 _____

住 所 _____ 資 格 _____

電話番号 _____ 申請年月日 _____

次の $\left\{ \begin{array}{l} \Delta \text{輸入の承認を輸入貿易管理令第4条第1項} \\ \Delta \text{輸入割当てを輸入貿易管理令第9条第1項} \end{array} \right\}$ の規定に基づき申請します。

I 申請の明細

1 関税生夫の番号等	2 商 品 名	3 型及び銘柄	4 原産地	5 船積地域(船積港)	数量及び単位(金額)
					総額(US\$)
備 考					

II 輸入割当て

※ 割 当 数 量 及 び 単 位
(割 当 額)

※ 証明書番号 _____
 ※ 期間満了日 _____

※ 通商産業大臣の条件の付与又は特別の有効期間の設定

上記「I 申請の明細」欄中

1	2		
---	---	--	--

 の記載事項は、通商産業大臣の承認を受けなければ変更することができない。

III 輸入の承認

輸入割当証明書の日付及び番号

※ 承 認 番 号 _____ ※ 延長後有効期間満了日 _____
 ※ 有効期間満了日 _____

※ 上記Iの輸入は、輸入貿易管理令第4条第1項の規定に基づき

承認する。
 承認しない。
 次の条件を付して承認する。

※ 条 件

通商産業大臣の記名押印(輸入割当て)

通商産業大臣又は税関長の記名押印(輸入の承認)

日 付 _____

日 付 _____

資 格 _____

資 格 _____

記名押印 _____

記名押印 _____

1 ※輸入承認状況（輸入割当て関係）

	輸入の承認を受けた日	輸入承認に係る数量 (金額)	未承認数量 (金額)	通商産業省又は税関の記名押印
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

2 ※通 関（輸入承認関係）

税関申告番号及 び申告年月日	商 品 名	送 状 数 量	送 状 金 額	通 関 数 量	通 関 金 額	許可又は承認月日 及び税関 押印

3 ※銀行等又は郵政官署の記載欄（輸入承認関係）

送 金 年 月 日	金 額	銀行等又は郵政官署確認印

- 注 (1)※印のある欄は、記入しないこと。
 (2)「関税率表の番号等」欄には、関税率表の番号及び同表の品名欄に細分類がある場合における当該細分類の項目に付された数字又は符号を記入すること。
 (3)用紙の大きさは、A列4番とすること。
 (4)記載事項は、やむを得ない場合には、英語で記入しても差し支えない。

輸入貿易管理令

(昭和二十四年十二月二十九日政令第四百十四号)

第一条 この政令は、輸入貿易の管理に関して規定することを目的とする。

第二条 削除

(輸入に関する事項の公表)

第三条 通商産業大臣は、輸入割当てを受けるべき貨物の品目、輸入の承認を受けるべき貨物の原産地又は船積地域その他貨物の輸入について必要な事項を定め、これを公表する。ただし、通商産業大臣が適当でないと認める事項の公表については、この限りでない。

2 通商産業大臣は、前項の規定により輸入割当てを受けるべき貨物の品目を定めるには、あらかじめ、当該貨物についての主務大臣の同意を得なければならない。

(輸入の承認)

第四条 貨物を輸入しようとする者は、次の各号の一に該当するときは、通商産業省令で定める手続に従い、通商産業大臣に申請書を提出して、輸入の承認を受けなければならない。

一 当該貨物の輸入について第九条第一項の規定による輸入割当てを受けることを要するとき。

二 当該貨物の品目について、貨物の原産地又は船積地域が前条第一項の規定により公表された場合において、その原産地を原産地とする貨物を輸入し、又はその船積地域から貨物を輸入しようとするとき。

三 前二号に掲げる場合のほか、当該貨物の輸入について必要な事項が前条第一項の規定により公表されているとき。

2 前項第三号に掲げる場合において、前条第一項の規定による公表で一定の貨物の輸入について必要な事項として一定の手続を行うべき旨と併せて当該手続を行つた場合には当該貨物の輸入については前項の規定による輸入の承認を要しない旨を定めたときは、同項の規定にかかわらず、当該手続を行つてする貨物の輸入については、同項の規定による輸入の承認を受けることを要しない。

3 前項に規定する場合のほか、外国にある者に外国での加工を委託する委託加工貿易契約による貨物の輸出について輸出貿易管理令(昭和二十四年政令第三百七十八号)第二条第一項第三号の規定による承認を受けた者がその承認を受けたところから従つて輸出した貨物を加工原材料として加工された貨物の通商産業省令で定めるところによりする輸入については、第一項の規定にかかわらず、同項の規定による輸入の承認を受けることを要しない。

第五条 前条第一項の規定による輸入の承認の有効期間は、その承認をした日から六箇月とする。

2 通商産業大臣は、特に必要があると認めるときは、前項の期間と異なる有効期間を定め、又は輸入の承認の有効期間を延長することができる。

第六条から第八条まで 削除

(輸入割当て)

第九条 第三条第一項の規定により輸入割当てを受けるべきものとして公表された品目の貨物を輸入しようとする者は、通商産業大臣に申請して、当該貨物の輸入に係る輸入割当てを受けた後でなければ、第四条第一項の規定による輸入の承認を受けることができない。ただし、輸入割当てを受けた者から輸入の委託を受けた者が当該貨物を輸入しようとする場合において、通商産業大臣が定める場合に該当するとき、又は通商産業大臣の確認を受けたときは、この限りでない。

2 前項の規定による輸入割当ては、貨物の数量により行なう。ただし、貨物の数量により輸入割当てを行なうことが困難であり又は適当でない場合には、貨物の価額により行なうことができる。

3 通商産業大臣は、第一項の規定による輸入割当てを行なう場合においては、あらかじめ当該貨物についての主務大臣の同意を得て定める限度をこえない範囲内において行ない、かつ、当該貨物についての主務大臣に協議しなければならない。

4 通商産業大臣は、第一項の規定による輸入割当てを行つたときは、輸入割当てを受けた者に対し輸入割当て証明書を交付する。

5 輸入割当てに関する手続は、通商産業省令で定める。

第十条 削除

(輸入割当ての条件)

第十一条 通商産業大臣は、外国貿易及び国民経済の健全な発展を図るために必要があると認めるときは、第九条第一項の規定による輸入割当てに当たり、輸入の期間、貨物の原産地、船積地域その他輸入に関する事項について条件を付することができる。

2 前項の規定により輸入に関する事項について条件を付された者は、当該条件に従わなければならない。

(削除)

第十二条 削除

第十三条 削除

(特例)

第十四条 第四条及び第九条の規定は、次に掲げる場合には、適用しない。

一 別表第一に掲げる貨物を輸入しようとするとき。

二 別表第二上欄に掲げる者が本邦へ入国する際、同表下欄に掲げる貨物を本人が携帯

し、又は税関に申告の上別送して、輸入しようとするとき。

三 貨物を仮に陸揚げしようとするとき。

(税関の確認)

第十五条 税関は、通商産業大臣の指示に従い、通関に際し、貨物を輸入しようとする者が輸入の承認を受けていること又はこれを受けることを要しないことを確認しなければならない。

(報告)

第十六条 通商産業大臣は、この政令の規定の施行に必要な限度において、貨物を輸入しようとする者又は輸入した者から必要な報告を徴することができる。

(輸入の事後審査)

第十七条 通商産業大臣は、前条の規定により提出された書類により、当該貨物の輸入が法令の規定に従っているかどうかを審査するものとする。

(権限の委任)

第十八条 次に掲げる通商産業大臣の権限は、税関長に委任されるものとする。

一 第四条第一項の規定による権限のうち、通商産業省令で定める範囲の貨物の輸入に係るもの

二 第五条第二項の規定により、通商産業大臣の指示する範囲内において同条第一項の期間と異なる輸入の承認の有効期間を定め、又は一箇月以内において輸入の承認の有効期間を延長する権限

三 外国為替及び外国貿易法第六十七条第一項の規定により第一号に規定する貨物に係る輸入の承認に条件を付する権限

(政府機関の行為)

第十九条 政府機関が通商産業大臣の定める貨物の輸入を行う場合には、この政令の規定は、適用しない。ただし、通商産業大臣以外の政府機関は、当該輸入について、あらかじめ、通商産業大臣に協議しなければならない。

2 第十五条の規定は、前項の場合に準用する。

附則 抄 1 この政令は、昭和二十五年一月一日から施行する。但し、第三条の規定は、公布の日から施行する。

附則 (昭和二五年六月二八日政令第二〇八号) 抄 1 この政令は、昭和二十五年六月三十日から施行する。

附則 (昭和二五年八月九日政令第二五八号)

この政令は、公布の日から施行する。

附則 (昭和二五年一〇月九日政令第三〇六号)

薬監証明の取得について

医師又は歯科医師が自己の患者の診断又は治療に供することを目的として医薬品等を輸入する場合は、薬監証明を税関に提出し通関することとなります。

薬監証明の取得には次の書類が必要です。

- 1 輸入報告書 (別紙第1号様式) 2部
- 2 商品説明書 (別紙第6号様式) 1部
 - ※ 品名等からその内容を容易に判断できるものについては、販売業者等の商品説明書、パンフレット等の写しでも可。
- 3 医師免許証又は歯科医師免許証の写し 1部
 - ※ 同一の者が数回にわたって証明を受ける場合、提出は初回のみとし、次回以降は写しの提示又は初回の厚生省確認済輸入報告書の写しの提出で可。
- 4 必要理由書 1部
- 5 仕入書 (インボイス) の写し 1部
- 6 航空貨物運送状 (AIR WAY BILL) 又は船荷証券 (B/L) の写し 1部
 - ※ 5及び6は通関業者から入手してください。
 - ※ 国際郵便の場合 (税関の外郵出張所に蔵置されている場合) は、仕入書 (インボイス) 及び外郵出張所からののがきの写しを添付してください。
 - ※ 携帯による持ち込み (手荷物) の場合は、税関が発行した携帯品留置証の写し及び厚生省あて連絡票 (原本) を添付してください。
 - ※ 仕入書 (インボイス) がない場合、5又は6で品名、数量等が確認できない場合は、通関業者から内容点検確認書入手 (国際郵便の場合は外郵出張所において保留国際郵便物事前内容点検願を入手) し添付してください。

[書類の提出方法]

- 直接持参する場合
 - 提出場所 …… 中央合同庁舎第5号館 (地下鉄霞が関駅下車)
4階 407号室
 - 受付時間 …… 月曜日から金曜日 (祝祭日、年末年始を除く) の
10時から12時まで (午前中のみ)
- 郵送する場合 (切手を貼り宛名を記載した返信用封筒を同封してください。)
 - 送付先 …… 〒100-8045
東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生省医薬安全局監視指導課輸入監視係
TEL 03(3503)1711 内線2768