



Commonwealth Department of
Health and
Family Services

Orphan drug program

January 1998

TGA

Therapeutic
Goods
Administration

CONTENTS

INTRODUCTION	1
THE AUSTRALIAN ORPHAN DRUG PROGRAM	1
1. CRITERIA FOR ORPHAN DRUG DESIGNATION	2
1.1 Prevalence of the disease to be treated	2
1.2 Commercial non-viability	2
1.3 Nature of the disease to be treated	2
1.4 When another drug or other drugs are registered for the same indication	2
2. ORPHAN DRUG DESIGNATION	3
2.1 Drug products considered for orphan status	3
2.2 Drug products not considered for orphan status	3
2.2.1 A drug rejected on clinical safety grounds by the TGA, the ADEC, the FDA or regulatory agencies of equivalent standards to Australia	3
2.2.2 A drug registered before the start of the orphan drug program	3
2.2.3 Essential drugs	3
3. PROCESS FOR ORPHAN DRUG DESIGNATION AND REGISTRATION	4
3.1 Applications	4
3.1.1 Application for orphan status	4
3.1.2 Application for registration	5
3.1.3 Applications to vary conditions of registration	6
3.2 Exclusivity arrangements	6
3.3 Tracking and registration	6
4. FEES AND CHARGES	7
5. MARKETING AND POSTMARKETING	7
5.1 Post market reporting	7
5.2 Removal of orphan drug status	7
6. CONSULTATION WITH THE TGA ABOUT SPECIAL CASES	7
7. COST OF ORPHAN DRUGS TO THE CONSUMER	8
APPENDIXES	9
1. Application for the designation of an orphan drug	9
2. Application for the registration of an orphan drug	11
3. Clinical superiority	14
4. Are two biologicals the same for the purpose of registration as orphan drugs?	15



MANAGING DIRECTOR
DR BRIAN MCNAMEE

**COMPANY SECRETARY &
GENERAL COUNSEL**
PETER TURVEY

PHARMACEUTICAL DIVISION
STAN MCLIESH - GENERAL MANAGER

BIOPLASMA DIVISION
PETER TURNER - GENERAL MANAGER

VETERINARY DIVISION
DR HUGH MIDDLETON - GENERAL MANAGER

BIOSCIENCES DIVISION
GRAEME KAUFMAN - GENERAL MANAGER

JRH BIOSCIENCES INC
PAUL BORDONARO - PRESIDENT

RESEARCH AND DEVELOPMENT
PROFESSOR IAN GUST, AO - DIRECTOR

INTERNATIONAL
BOB MOSES - GENERAL MANAGER

FINANCE
TONY CIPA - GENERAL MANAGER

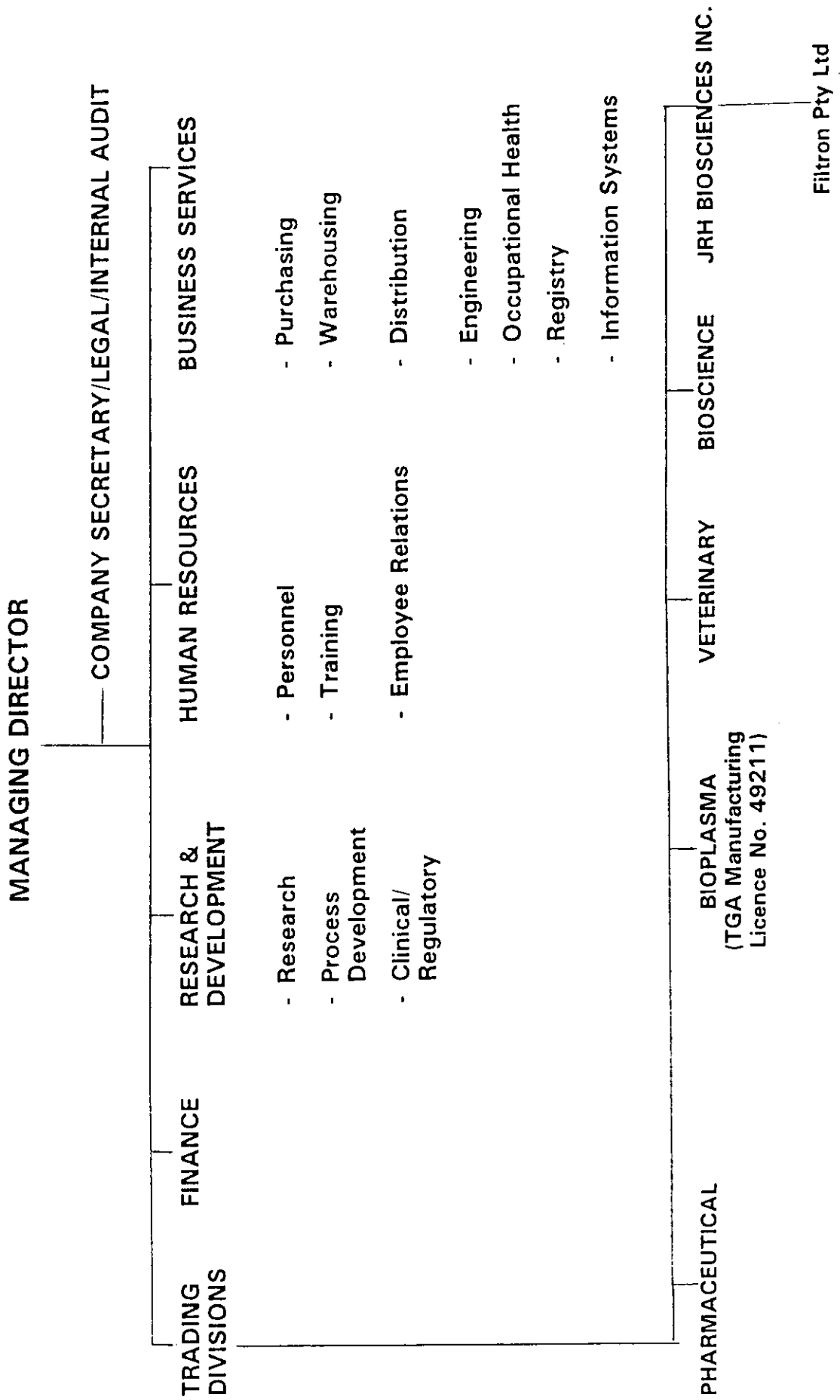
BUSINESS SERVICES
DAVID DOHERTY - GENERAL MANAGER

NORTHERN HEMISPHERE DEVELOPMENT
JACK WOOD - SENIOR VICE PRESIDENT

HUMAN RESOURCES
KELVIN MILROY - MANAGER

CORPORATE ORGANISATIONAL STRUCTURE

P23



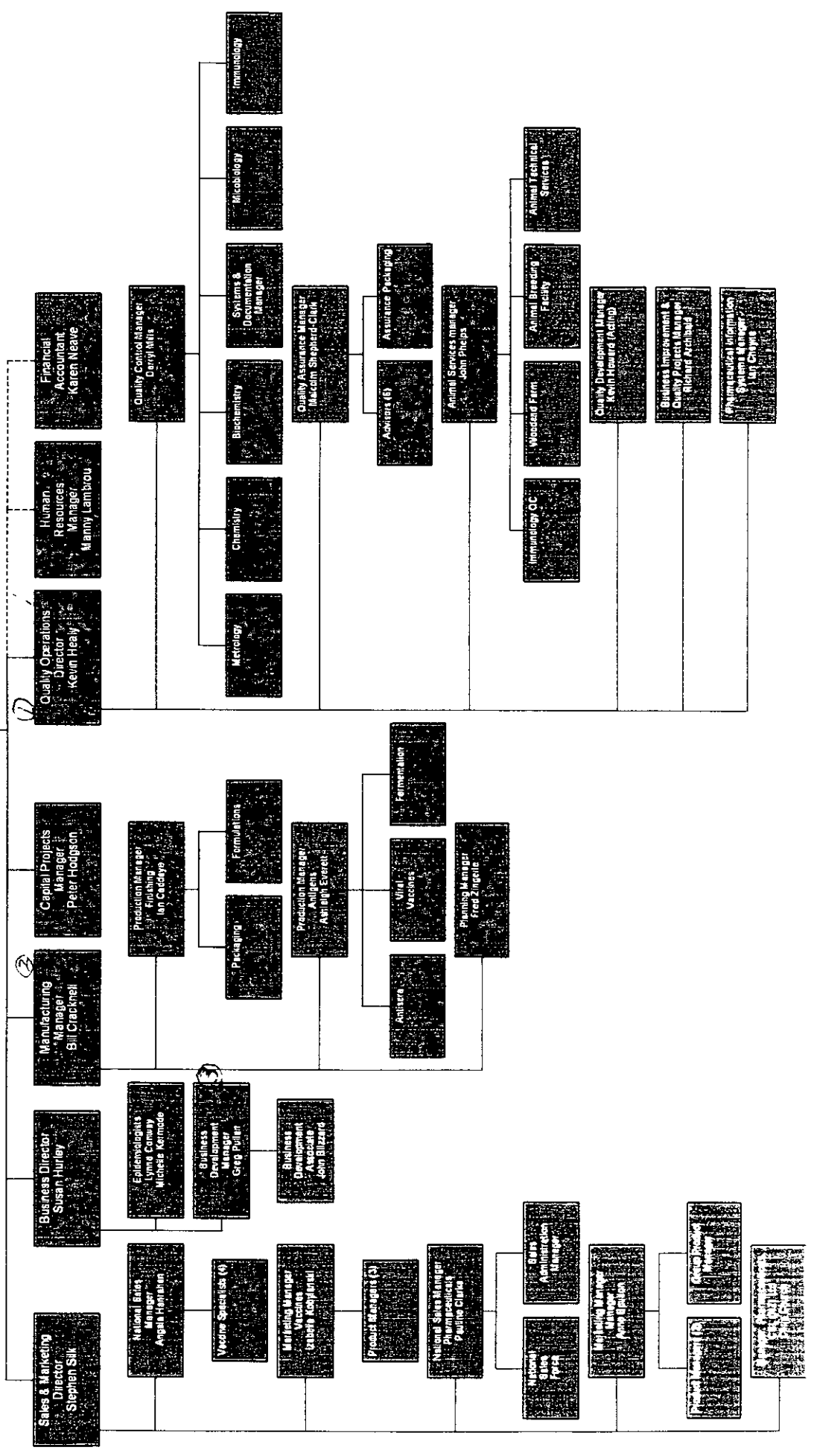
*Manufacturing Director
Dr Brian McNamee (SP22)*

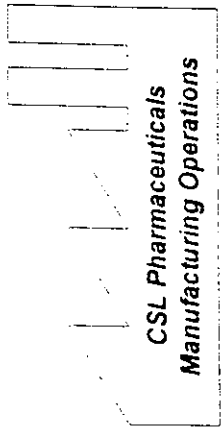
PHARMACEUTICAL DIVISION
January 1999

A(122)

General Manager
Stan McLiesh

Executive Assistant
Noelene Keogh





3 ②

MANUFACTURING
MANAGER
Bill Cracknell

Planning
Group

PRODUCTION
MANAGER
(Antigens)
Ashleigh Everett

PRODUCTION
MANAGER
(Finishing)
Ian Caddaye

HUMAN BACTERIAL
VACCINES
Business Manager
Emile Mitri

HUMAN VIRAL
VACCINES
Business Managers
Teresa Kaska
Sean Griffiths
Ian Doran

ANTI-SERA
Business Manager
Jason Borg ✓

HUMAN BACTERIAL
VACCINES
FORMULATION
Business Manager
Kate Hildebrand

PACKAGING
Business Manager
Eflie Kalinicos

13 Staff

10 Staff
(plus 31 Short Term during the
Flu Season)

6 Staff

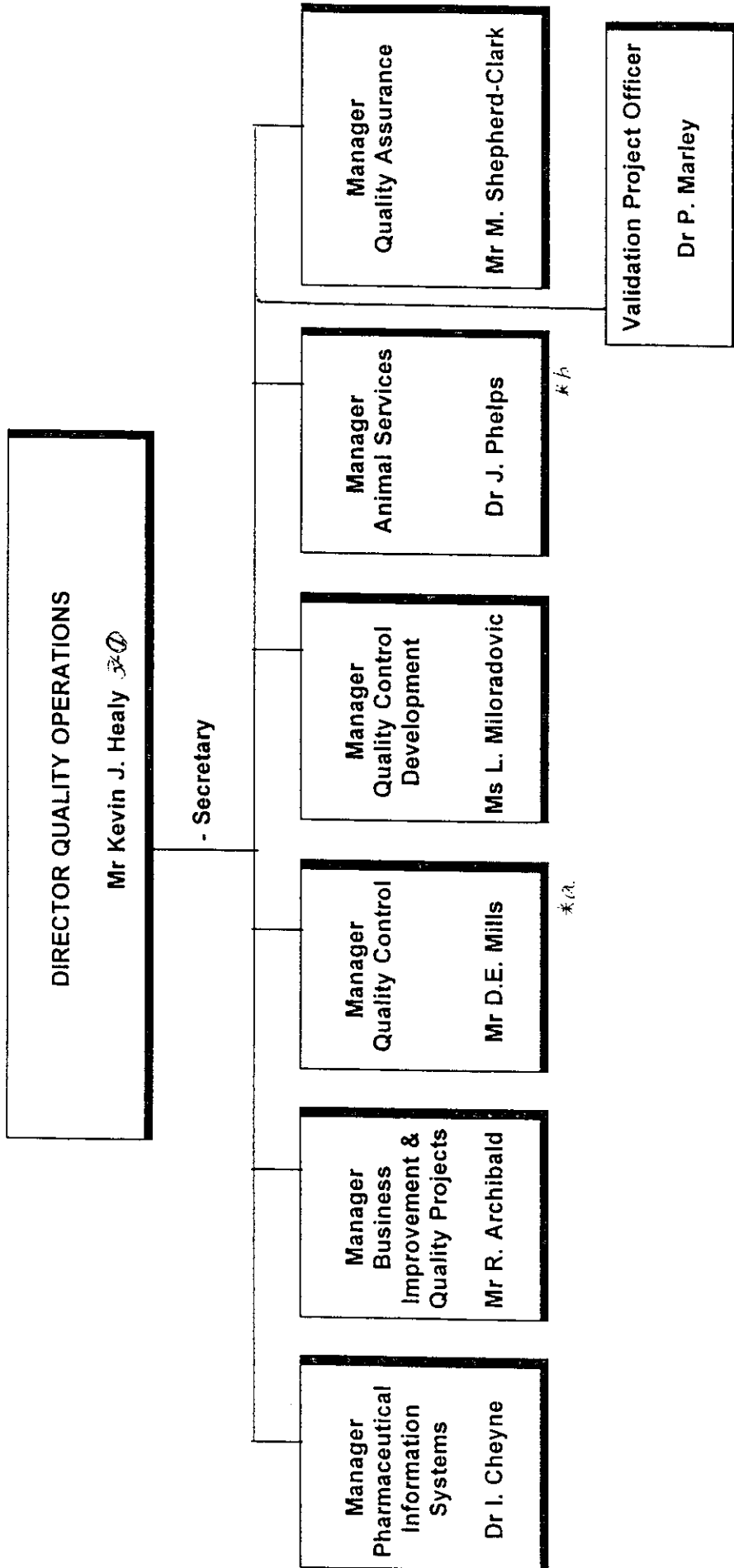
5 Staff

27 Staff
3 Filters
(plus 30 Short Term during
Flu Season)

Page 1

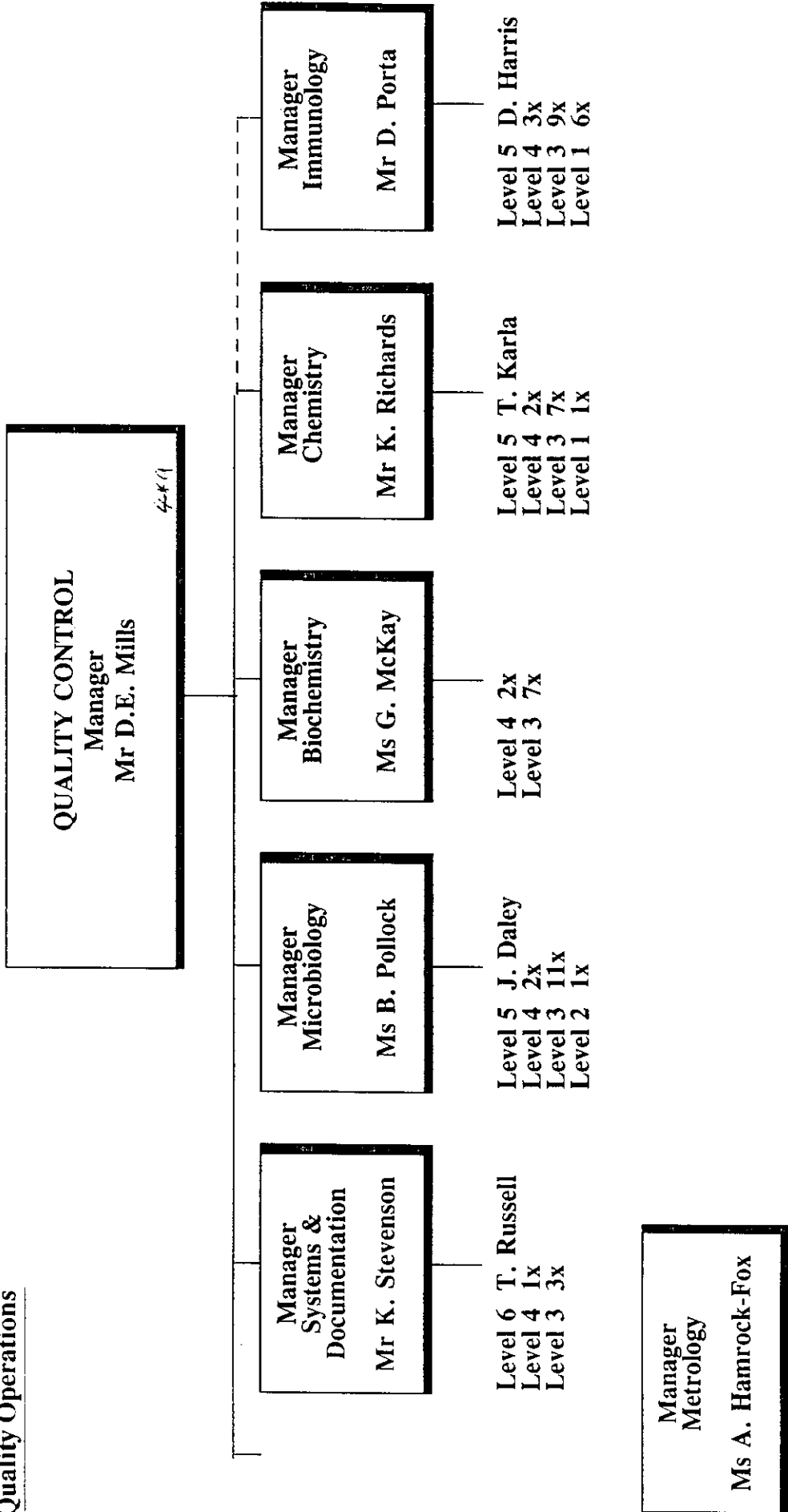


Quality Operations





Quality Operations





Quality Operations

ANIMAL SERVICES
Manager
Dr John Phelps
446

OIC - Dept 586
ANIMAL BREEDING FACILITY
Phil Franchina

OIC - Dept 585
WOODEND FARM MANAGEMENT
John Hammond

OIC - Dept 561
IMMUNOLOGY QC
Dino Porta

Level 3 6x

Level 4 2x
Level 3 6x
Level 2 1x

Level 5 D. Harris
Level 4 3x
Level 3 9x
Level 1 6x

19980104

P.47～50までは「Batch protocol sheet」ですが、下記の記述があるため掲載できません。

This document is subject to copyright and is confidential. It has been prepared solely for the use of CSL Limited. Any unauthorised use or disclosure is strictly prohibited.

Red Back Spider Antivenom

PRODUCT INFORMATION
APPROVED NAME

Red Back Spider Antivenom AUST R 31852

DESCRIPTION

Red Back Spider Antivenom is prepared from the plasma of horses immunised with the venom of the female red back spider (*Latrodectus mactans hasselti*). Each ampoule contains 500 units of antivenom which has been standardised to neutralise 5 mg of venom. The product also contains phenol as a preservative, sodium chloride and other equine plasma proteins in an aqueous solution.

PHARMACOLOGY

Red Back Spider Antivenom is a concentrated solution of purified globulins derived from horse plasma which contains specific antibodies against the toxic substances in the venom of the red back spider (*Latrodectus mactans hasselti*).

The effects of the venom, particularly severe pain, may persist for days or even weeks and there are reports of satisfactory use of the antivenom to alleviate these symptoms up to 10 days after a confirmed red back spider bite.

INDICATIONS

For the treatment of patients who exhibit manifestations of systemic envenoming following a bite by a red back spider (*Latrodectus mactans hasselti*).

CONTRAINDICATIONS

There are no absolute contraindications, but the product should not be used unless there is clear evidence of systemic envenoming with the potential for serious toxic effects.

See **PRECAUTIONS** for use of Red Back Spider Antivenom in patients with a known allergy

PRECAUTIONS

When medicinal products prepared from animal plasma are administered, infectious diseases due to the transmission of infective agents cannot be totally excluded. This applies to pathogens of hitherto unknown origin. This possibility must always be considered and should be conveyed, whenever possible, to patients who may receive the product. Historically there have been no known recorded cases of transmission of viruses by this product.

As this product is prepared from animal serum, severe allergic reactions may follow, including anaphylactic shock, though this is uncommon. A syringe already loaded with 1:1000 adrenaline must be available during antivenom therapy. Anaphylactoid reactions are more likely to occur in those who are atopic or who have previously received horse serum. This would include patients who received Tetanus Antitoxin prior to 1974.

Premedication with adrenaline and intravenous antihistamine may be of help, particularly in those who are known to be at risk. The routine use of such premedication is controversial. The results of initial skin testing are not satisfactory and should not be undertaken.

Symptoms and signs of anaphylaxis include pallor, tachycardia, urticaria, angioedema, cough and dyspnoea due to laryngeal oedema or bronchospasm. Nausea, vomiting and abdominal pain are less common. Typical signs of shock may develop in 1 to 2 minutes and the patient may convulse, become unresponsive and die.

Should anaphylaxis occur, the administration of antivenom should be stopped and 0.3 to 0.5 mL of 1:1000 adrenaline should be injected subcutaneously (0.01 mL/kg in children). This can be repeated after 2 to 3 minutes if necessary. In severe cases, intravenous antihistamine may be of help, together with intravenous corticosteroids to avoid late reactions. Further administration of antivenom should be considered in the light of the relative problems of envenoming and anaphylaxis.

Severe cases of systemic envenoming should be managed in an intensive care unit. Although the local effects of envenomation (severe pain, erythema, swelling and sweating) may occur in the first hour, severe systemic effects may not occur until 12 hours after envenoming.

Delayed serum sickness can occur following the use of animal derived antivenoms. The most common manifestations include fever, cutaneous eruptions, arthralgia, lymphadenopathy and albuminuria. Less commonly, arthritis, nephritis, neuropathy and vasculitis can occur. The condition usually appears 8-13 days after the use of antivenom but can occur as soon as 12 hours after a second injection of a similar animal protein.

The incidence of serum sickness is greater with larger volumes of antivenom, but can be expected to occur in at least 5% of patients receiving horse serum for the first time.

Use in pregnancy

There is limited, but inconclusive information on the use of the product in pregnant women.

Use in lactation

No information is available on the use of the product during lactation.

ADVERSE REACTIONS

As the product is of animal origin, severe allergic reactions can occur (see **PRECAUTIONS**). A survey of over 2000 red back spider bites revealed an incidence of anaphylactic reactions to the antivenom of 0.5%, of which none was fatal. In 44 patients who received undiluted antivenom intravenously, five patients developed anaphylactic reactions (11%). In 2073 patients who received intramuscular injections, there were six cases (0.3%).

CONSUMER PRODUCT INFORMATION

Red Back Spider Antivenom AUST R 31852

WHAT IS IN THIS LEAFLET?

This leaflet contains information about Red Back Spider Antivenom. Please read it carefully and keep it for future reference. The information in this leaflet is only a summary and is not intended to replace advice from your doctor.

Please consult your doctor or pharmacist if you have any comments or questions.

WHAT IS RED BACK SPIDER ANTIVENOM?

Red Back Spider Antivenom is an antidote to the poison (venom) of the red back spider. The antivenom is made by immunising horses against this poison and collecting the part of their blood which neutralises the poison. This is then made into an injection for those people who may need it after being bitten by red back spiders.

WHEN IS RED BACK SPIDER ANTIVENOM USED?

Red Back Spider Antivenom is given to those people who become ill after being bitten by a red back spider. Not every one who is bitten needs to have the antivenom as some people only have very mild effects from the bite. However some people can become very ill after being bitten and in these people the antivenom acts quickly to help reverse the effects of the poison and the improvement can be quite dramatic.

WHO SHOULD NOT HAVE THE ANTIVENOM?

As there are possibly, but uncommonly unpleasant and dangerous reactions to the antivenom (see **SIDE EFFECTS OF RED BACK SPIDER ANTIVENOM**), it should not be given to people who only have mild effects from the bite. However as Red Back Spider Antivenom can be an emergency life-saving product it should not be withheld from anyone who needs it.

BEFORE YOU HAVE RED BACK SPIDER ANTIVENOM

Before you have the injection, you should tell your doctor if

- you are an asthmatic
- you suffer from hay/fever
- you suffer from any other allergies
- you have ever had injections made from horse serum before (snake bite and other antivenoms)
- you had an antitetanus injection before 1974
- you are taking any medicines and what they are
- you are pregnant
- you are breast-feeding

When medicines are produced in animals and injected into you, it is always possible that viruses or other substances could also be injected and cause an illness. These could be viruses or other infectious agents which may not yet have been discovered. In the past there have been no reports of this ever having happened with this product.

CONSUMER MEDICINE INFORMATION (Cont...)

SIDE EFFECTS OF RED BACK SPIDER ANTIVENOM

As with any medicine, some side effects may occur.

As the injection is made from horse serum, side effects occur more commonly in those who have allergies, particularly if they have ever had injections in the past which were also prepared from horse serum. Allergic reactions such as rashes, redness and swelling can occur occasionally where the injection was given. Less commonly, more severe allergic reactions can occur, such as difficulty in breathing, palpitations, swellings, nausea and vomiting and convulsions which could lead to death. However, there have been no reports of death following the use of Red Back Spider Antivenom for over 30 years. Allergic complications can be treated by your doctor.

Other less common side effects include chest pain, fever, swollen glands and muscle pains. An illness consisting of a rash, swollen glands, joint pains and a fever may occur about a week after the injection.

Always tell your doctor if you have any unpleasant effects after receiving Red Back Spider Antivenom.

THE DOSE OF RED BACK SPIDER ANTIVENOM

The dose for both adults and children is one ampoule (500 units). This dose can be repeated if necessary.

OVERDOSE

There is no information on overdose.

WHAT DOES RED BACK SPIDER ANTIVENOM CONTAIN?

Red Back Spider Antivenom contains 500 units of antivenom in 1.0 - 1.5 mL of liquid. Each injection also contains sodium chloride and water with phenol as a preservative.

The Australian Registration Number is AUST R 31852.

HOW TO STORE RED BACK SPIDER ANTIVENOM

Red Back Spider Antivenom should be protected from light and stored at 2-8°C (in the refrigerator). It must not be frozen. It should not be used after the expiry date on the package.

WHERE CAN I GET MORE INFORMATION?

You can get more information from your doctor or pharmacist.

Red Back Spider Antivenom is manufactured by:

CSL Limited ACN 051 588 348
45 Poplar Road
Parkville 3052
Victoria
Australia

Date of Information: December 1996

PRODUCT INFORMATION (Cont...)

The following adverse events were also reported:

Hypersensitivity and skin

Uncommon:
Rash
Urticaria
Delayed serum sickness
Local injection site reactions

Haematological

Rare:
Lymphadenopathy

Musculoskeletal

Rare:
Myalgia
Rhabdomyolysis

General

Rare:
Cyanosis
Fever
Chest pain

As the recording of adverse events was by means of forms which were, in most cases, returned within 24 hours of administration of the antivenom, the actual incidence of serum sickness may be higher than is reported here.

DOSE AND ADMINISTRATION

A large proportion of people bitten by red back spiders have symptoms that are so mild that antivenom is not necessary. When there is evidence of severe local and/or systemic envenoming by a red back spider, the contents of one ampoule (500 units) should be given intramuscularly. The dose is the same for both adults and children.

In cases of life threatening envenoming, the intravenous route may be used, first diluting the antivenom 1:10 in Hartmann's Solution. **NOTE: The intravenous route is more likely to precipitate anaphylactoid reactions.**

If the effects of the venom have not been completely reversed in two hours, a second injection of antivenom may be necessary providing it is safe to do so. In a few cases further doses may be needed as symptoms of envenoming can sometimes last for long periods after the bite. It is unusual to require more than three ampoules of antivenom. If after three ampoules there has been no improvement in symptomatology, consider the possibility the bite was not by a red back spider. It may occasionally be necessary to treat both envenoming and anaphylaxis simultaneously.

Before giving the injection of antivenom, a separate syringe should be loaded with 1:1000 adrenaline, as anaphylactic reactions can occur rapidly (see PRECAUTIONS).

If a severe reaction occurs, 0.3 - 0.5 mL of 1:1000 adrenaline (0.01 mL/kg in children) should be injected subcutaneously, and repeated as necessary.

OVERDOSAGE

No information is available on overdosage.

PRESENTATION

Red Back Spider Antivenom is available as ampoules containing 500 units of antivenom in 1.0 to 1.5 mL of aqueous solution.

STORAGE

Red Back Spider Antivenom should be protected from light and stored at 2-8°C. Do not freeze.

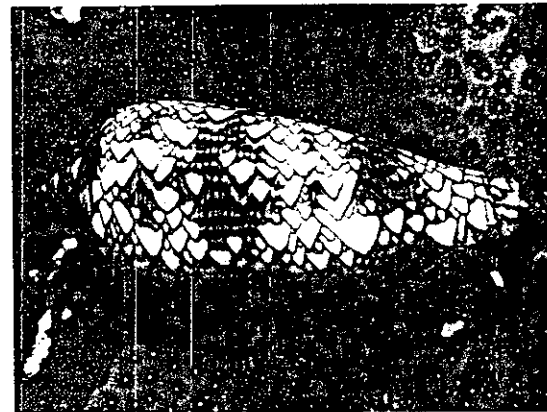
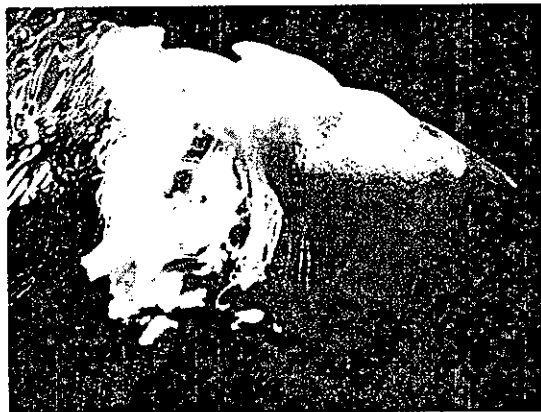
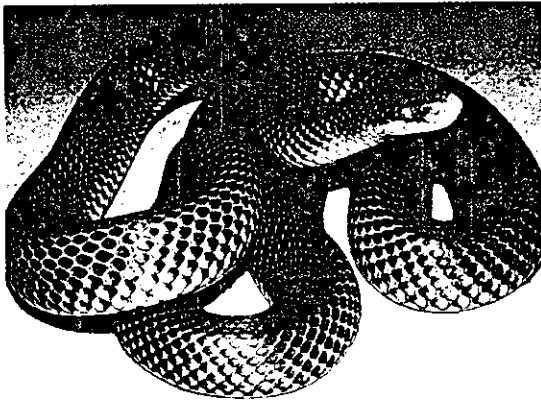
NAME AND ADDRESS OF SPONSOR

CSL Limited ACN 051 588 348
45 Poplar Road
Parkville 3052
Victoria
Australia

Date of TGA approval: 11 December 1996



CSL ANTIVENOM HANDBOOK



CSL
Limited

TABLE OF CONTENTS

FIRST AID FOR BITES AND STINGS	4
BASIC PRINCIPLES	4
THE PRESSURE IMMOBILISATION METHOD	4
FIRST AID FOR SNAKEBITE	5
FIRST AID FOR OTHER ANIMALS	6
EMERGENCY NUMBERS FOR ADVICE ON BITES & STINGS	8
MEDICAL TREATMENT OF BITES AND STINGS	9
GENERAL PRINCIPLES	9
DIAGNOSIS	9
TREATMENT	10
Basics	10
VENOM DETECTION	11
SNAKES	14
Suggested Laboratory Tests for Snakebite Patients in Major Hospitals....	16
Suggested Laboratory Tests for Snakebite Patients in Country Hospitals..	17
Some problem presentations for snakebite	17
SPIDERS	18
Necrotic arachnidism	18
Some notable spiders and other arthropods	19
CENTIPEDES, SCORPIONS & TICKS	20
JELLYFISH AND OTHER MARINE ANIMALS	21
ANTIVENOMS	24
CSL BROWN SNAKE ANTIVENOM	24
CSL TIGER SNAKE ANTIVENOM	28
CSL BLACK SNAKE ANTIVENOM	34
CSL DEATH ADDER ANTIVENOM	37
CSL TAIPAN ANTIVENOM	40
CSL POLYVALENT SNAKE ANTIVENOM	44
CSL RED BACK SPIDER ANTIVENOM	46
CSL FUNNEL WEB SPIDER ANTIVENOM	48
CSL PARALYSIS TICK ANTIVENOM	51
CSL BOX JELLYFISH ANTIVENOM	53
CSL STONEFISH ANTIVENOM	55
CSL SEA SNAKE ANTIVENOM	57
LIST OF AVAILABLE ANTIVENOMS	61
RECOMMENDED READING LIST	63



LIST OF AVAILABLE CSL ANTIVENOMS

Antivenom	Animals covered	Units/volume per ampoule	Brief information on dose
CSL Brown Snake Antivenom	All species of brown snake, genus <i>Pseudonaja</i> , notably eastern brown, western brown or igwardar, dugite.	1,000u/4.5-9mL	Minor bite; 1-2 ampuls (IV); moderate bite; 2-4 ampuls; major bite with complete defibrination; 3-6+ ampuls.
CSL Tiger Snake Antivenom	Common and black tiger snakes, genus <i>Notechis</i> , all species of copperheads, genus <i>Austrelaps</i> , rough scaled snake, <i>Tropidochis</i> , Red bellied black snake, Collett's snake and spotted or blue bellied black snake, genus <i>Pseudochis</i> .	3,000u/9-12mL	For tiger snake, minor bite; 1-2 ampuls (IV); Moderate to major bite; 2-4+ ampuls. For large specimens of black tiger snake, starting dose 2-3 ampuls. For copperheads, 1-3 ampuls. For rough scaled snake 1-3+ ampuls. For black snakes, 1+ ampuls.
CSL Black Snake Antivenom	Mulga snake or king brown and Butler's mulga snake, <i>Pseudochis australis</i> and <i>P. butleri</i> . Papuan black snake, <i>P. papuanus</i> .	18,000u/30-50mL	1-3 ampoules (IV), depending on severity.
CSL Taipan Antivenom	Common and inland taipans, <i>Oxyuranus scutellatus</i> and <i>O. microlepidotus</i> .	12,000u/43-50mL	Minor bite; 1-2 ampuls (IV); Moderate to major bite or complete defibrination; start with 2-3 ampuls, but may need 6+ ampuls.
CSL Death Adder Antivenom	All species of death adders, genus <i>Acanthophtis</i> .	6,000u/25-26mL	1-3 ampuls, depending on severity of paralysis/response to AV.
CSL Polyvalent Snake Antivenom	All species of Australian venomous land snakes.	As above/46-50mL	Dosage (IV) should follow guidelines as for monovalent snake antivenoms, as listed above.
CSL Red Back Spider Antivenom	Red back spiders, <i>Latrodectus hasseltii</i> . Probably all species of widow spiders, worldwide.	500u/1-1.5mL	Minimum 1 amp (IM), but may need to give 2-3 ampuls, rarely more. Effective for at least one week after the bite.
CSL Funnel Web Spider Antivenom	All species of Australian funnel web spiders, genera <i>Atrax</i> and <i>Hadronyche</i> .	125u/Freeze dried	Minimum 2 ampuls (IV), but in moderate to severe cases, 4+ ampuls.
CSL Paralysis Tick Antivenom	All species of Australian paralysis tick, genus <i>Ixodes</i> .	200u/Freeze dried	1-2 ampuls (IV) for cases with moderate to severe paralysis.
CSL Box Jellyfish Antivenom	Australian chirodropid box jellyfish, (eg <i>Chironex fleckeri</i>).	20,000u/1.5-4mL	1-3 ampuls (IM) as soon as possible in severe stings, or IV in a hospital setting.
CSL Stonefish Antivenom	Stonefish, genus <i>Synanceia</i> .	2,000u/1.5-3mL	1 amp (IM) for 1-2 spines injury; 2 ampuls (IM) for 3-4 spines injury; 3 ampuls (IM) for 5+ spines injury.
CSL Sea Snake Antivenom	All species of sea snakes.	1,000u/15-35mL	1-3+ ampuls (IV), depending on severity. Up to 10 ampuls have been used. CSL Tiger Snake Antivenom is an alternative.

平成11年4月1日現在

固有ワクチン・抗毒素の保管・連絡先

保管場所	住所	電話・FAX		ガスエソ ウマ抗毒 素	乾燥ボツ リヌスウ マ抗毒素 (ABEP型)	乾燥ボツ リヌスウ マ抗毒素 (B型)	乾燥組織 培養不活 化狂犬病 ワクチン	コレラ ワクチン	コレラ ワクチン	乾燥ジフ テリアウ マ抗毒素
		夜間・休日	FAX							
(株)細菌化学研究所	〒981-0917 宮城県仙台市青葉区葉山町5-12	022-271-6721	022-271-8921	○	○	○	○	○	○	○
デンカ生研(株)	〒959-1695 新潟県五泉市大字木越字鏡田1359-1	0250-42-0712	0250-43-4111<守衛室>	○	○	○	○	○	○	○
千葉原血清研究所	〒272-0827 千葉県市川市国府台2-6-1	047-372-3571	(同左)<守衛室>	○	○	○	○	○	○	○
(社)北里研究所	〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-111	0485-93-3939	0429-39-3978<四ツ谷> 045-474-0928<後藤> 0485-43-7808<高瀬>	○	○	○	○	○	○	○
(財)阪大微生物病研究会 (大阪)	〒565-0862 大阪府吹田市津雲台5-16 D56	06-6871-7182	06-6872-6164<藤井> 06-6835-0015<山下> 06-6875-3487<椿>	○	○	○	○	○	○	○
(財)阪大微生物病研究会 (観音寺)	〒768-0061 香川県観音寺市八幡町2-9-41	0875-25-4171	(同左)<守衛室> ※PM10:30~AM3:00は下記へ 村上茂樹 0875-25-6768 猪熊康郎 0875-63-1652	○	○	○	○	○	○	○
武田薬品工業(株)	〒743-8502 山口県光市大字光井字武田4720	0833-71-5511	0833-71-5546<警備本部>	○	○	○	○	○	○	○
(財)化学及血清療法研究所	〒860-8568 熊本県熊本市大瀬1-6-1	096-345-6500	096-344-1211<守衛室>	○	○	○	○	○	○	○

厚生省連絡先 医薬安全局血液対策課 直通：03-3595-2395 FAX：03-3507-9064、厚生省代表番号：03-3503-1711

<緊急時> 鈴木(情報企画係長) 03-3794-0046(自宅)、菊池(総務係長) 03-3849-1744、中井(課長補佐) 0474-43-0779
090-3917-3346(携帯)

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

抗毒素の品質管理技術の確立に関する調査研究

分担研究者 高橋元秀 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

研究要旨

国内で製造される抗毒素製剤や海外の製造所で認可承認を得て販売されている抗毒素製剤を緊急対策用に輸入する場合の手続き等、製剤の品質管理について調査研究する。輸入する製剤の品質管理の状況を調査し、国内使用に問題がないかを試験法を調査した。また、国内で製造している抗毒素の品質管理の状況と改善点を考察した。

A. 研究目的

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。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。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開発による製剤化が予想される。これら製剤に対する品質管理の手法を確立するための調査研究を行い、輸入又は開発製剤の品質管理試験法の確立を計る。

B. 研究方法

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を行う。さらに、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。

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製造に関する基礎的な調査をおこなう。

C. 結果

1. 海外の抗毒素製剤の状況

(1) タイ赤十字研究所 (The Thai Red Cross Society) は現在は半官半民の研究所であり、1913年に狂犬病のワクチン製造を目的にバンコクパスツール研究所 (Pasteur Institute of Bangkok) として設立組織され、その後コレラ、チフス等の感染症に対するワクチン製造を業務とした。1920

年 亡くなった王女の名前にちなんで現在の研究所名 (Queen saovabha memorial institute:QSMI) となった。現在の研究所は3つの組織で構成されている。

1. サービス部門：動物に咬まれた時、狂犬病の診断、定期ワクチン接種、旅行者への予防等に関する業務で、蛇農場は世界で2番目に設立され、現在は毎日蛇に関する教育的講義と共に施設の見学ができる。

2. 製造部門：BCG、ウマ狂犬病免疫グロブリン、蛇抗毒素、診断薬、静脈剤を生産している。

3. 研究部門：主に狂犬病と蛇に関する診断、基礎及び臨床に関する研究活動を行い、狂犬病の研究に関してはWHOの協力研究所となっている。

タイ国における生物学的製剤の国家検定は Government pharmaceutical organization (GPO)で行われているが、組織、試験項目等のシステム及び業務行政等は不明である。しかし、少なくとも抗毒素製剤の検定はGPOでは行っておらず、王室が運営に関与しているQSMIの試験が品質保証の裏付けとなっている。

今年度輸入したタイ国赤十字製造のコブラ乾燥抗毒素の使用方法は、10mlの添付蒸留水で溶解した1mlは、Thai cobra毒素の0.6 mgを中和することができる。その他、タイにおける主要な6種類の毒蛇 (King cobra, Banded krait, Russell's viper, Malayan pit viper, Green pit viper) に対する抗毒素が製造されている。保存方法は2-8℃、有効期間は5年間である。

抗毒素の製造方法は、高度免疫したウマ血清を硫酸アンモニウムによる塩析後、ペプシン消化による精製工程で、年間製造量は約35,000バイアル、有効年月日は5年間である。品質管理項目は無菌、発熱、異常毒性、力価試験とpH、タンパク含有、防腐剤含有及び含湿度の一般試験が行われ

ている。タイにおける年間コブラ咬傷例数は約1,600件で抗毒素の年間消費量は約60,000バイアルである。また、1998年の抗毒素製剤の輸出は相手国は、オーストラリア、ドイツ、香港、マレーシア、メキシコ、ミャンマー、シンガポール、スイス、台湾 UK 及び USA で総量2,910バイアルと報告されている。

製剤に添付されている使用説明書とその和訳を示す (資料1)。

(2) 台湾行政院衛生署予防医学研究所 (National institute of preventive medicine) が製造する台湾ハブ抗毒素は台湾における毒蛇2種類 (*Trimeresurus mucrosquamatus* と *Trigraminus stejnegeri*) に対する中和能を有する。凍結乾燥品1瓶中には1,000単位の抗毒素を含有する。その他に *Agkistrodon acutus* と *Bangarus multicinctus* and *Naja naja atra* の2種に有効な抗毒素を製造している。各製品の製造量は2,000～5,000本である。台湾は65%が山岳地帯であるため、抗毒素は地方病院や医療センターに備蓄されている。毎年 *A.acutus* 抗毒素は800本、他2種は約2,000本の注文があるが、有効期限が5か年を経過して、多くの抗毒素は使うことなく処分されている。蛇咬傷に係わる治療費はすべて健康保険でまかなわれ、患者の経済的負担はない。

製剤の保存方法は2-10℃、有効期間は5年間である。製剤に添付されている使用説明書とその和訳を示す (資料2)。

(3) 中華人民共和国には6カ所の生物学的製剤の製造所があり、ワクチン、血液製剤及び抗毒素製剤が製造販売されている。上海生物製品研究所が製造するまむし抗毒

素は液状品で1アンプル中に6,000単位の抗毒素価を含有する (*Agkistrodon halys pallas*)。

また、この抗毒素製剤は他毒蛇 *Trimeresurus mucrosquamatus* (Contor) や *Trimeresurus stejnegeri schmidt* 咬傷に対しても有効である。上海研究所の関連資料と本年度まむし抗毒素購入に関する関連資料を添付する (資料3)。

- 3-1; 上海研究所 経営許可書
- 3-2; 薬品生産許可書
- 3-3; まむし抗毒素販売許可書
- 3-4; 品質試験結果 (中国基準)
- 3-5; 海外販売実績例 (韓国)
- 3-6; 品質試験結果 (韓国基準)
- 3-7; 今回の購入依頼書
- 3-8; 請求明細書
- 3-9 (A/B); 免疫ウマの健康証明書
- 3-10; 添付使用説明書 (含む和訳)

各国の品質管理は、タイは NIH があるが抗毒素製剤の国家検定制度が無く、赤十字の品質管理試験だけでおこなわれている。また、台湾予防医学院及び上海研究所は国家機関であり、国が製造しその工程管理が国家の品質管理試験を兼ねているシステムである。いずれの国でも WHO が定める試験項目はおこなわれているようであるが、試験精度、適正環境等については不明である。

2. 国内製造する抗毒素に関して

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 (資料4)。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。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、上述の毒素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。

D. 考察

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る。

国内で製造している抗毒素はウマ血清を原料としている。そのため患者に対して異種タンパクであり、アナフィラキシー等の副反応を引き起こす恐れが心配されている。従って、より純度の高い製剤の開発のために精製方法の改良が望まれる。また、ヒト由来の血液製剤がさまざまな医療目的に製造されており、これら製剤の製造工程はウマ抗毒素の製造工程とは異なっている。ヒトとウマの血清の性状の違いや特性があるが、血液製剤で導入されているウイルス除去、乾燥製剤の加熱処理工程はウマ製剤でも導入を検討する必要がある。

品質管理試験法について、検定基準の見直しを含めて以下の項目について検討する。特に、予防を目的とするワクチンとは異なり、抗毒素は緊急性を求めた患者治療に用いられるため、治療に則した品質管理の充実を図る。

1. 有効性試験

(1) in vivo 試験法の検討課題

ヒトの効果が明確に判断できる試験系の確立が必要である。

確立が必要である。

(2) in vitro 試験法

培養細胞系、毒素酵素作用系を利用する測定の開発。

2. 安全性試験の検討課題

(1) 物理化学的試験法

現行の純度確認試験（免疫化学試験）に代わる精度の高い試験法の導入による不純蛋白（特異 IgG 以外）の管理

(2) 未知迷入ウイルス否定試験

人畜共通伝染病、新しく発見された病原体に対する検査法の確立

(3) 輸入抗毒素製剤の試験法と品質保証に関わる点

国際的ハーモナイゼーションを考慮した品質管理を行うために、輸入相手国側の試験について国内の品質確認試験制度と試験法を確立する。

E. 結論

1. 輸入する抗毒素製剤の品質管理の現状：当面必要とする抗毒素を製造する相手国の品質管理は品質を保証するに十分な技術、体制が整っている成績は得られなかった。すべて、現地赶赴して調査した結果ではないが、生物検定に必要な標準品、試験毒素が用意されていない国も伺える。従って、相手国側だけの提出書類により、国内での使用に耐えられるか検討課題である。緊急対策用とは言え、国で用意することが望ましいこの種の製剤については、輸入のシステムと品質保証を制度化する必要がある。

2. 国内で緊急製造する抗毒素については、免疫動物、血清の精製法、未知の混入病原体の除去法を考慮した製造法の導入が必要である。また、品質試験項目は少なくとも現行基準を上回る品質保証ができるような試験法の選択が望まれる。

F. 研究発表

1. OMORI-SATOH, 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

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

資料1：タイ赤十字研究所製造

タイコブラ抗毒素の使用説明書（和訳）

資料2：台湾予防医学院製造

台湾ハブ抗毒素の死王説明書（和訳）

資料3：中国上海研究所製造

まむし抗毒素購入関連資料

資料4：国有ワクチン類の保管連絡先一覧