

厚生科学研究費補助金
(厚生科学 特別 研究事業)

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

研究報告書

平成12年3月

主任研究者 倉田 毅

平成10～11年度 厚生科学研究費補助金
(厚生科学 特別 研究事業)

総合研究報告書

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10－11年度 研究組織

主任研究者（班長）

倉田 毅 国立感染症研究所 副所長

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 沖縄県衛生環境研究所 所長
鳥羽通久 (財)日本蛇族学術研究所 所長
大隈邦夫 (財)化学及血清療法研究所 部長

協力研究者

川村善治 (財)日本熱帯医学協会 上級研究員
貞弘省二 元国立感染症研究所 細菌製剤第3室長
福田 靖 国立感染症研究所 細菌製剤第3室 研究官
長岡芳昭 国立感染症研究所 細菌製剤第3室 研究官
小宮貴子 国立感染症研究所 細菌製剤第3室 研究官
内田哲也 国立感染症研究所 安全性研究部 主任研究官
村田厚夫 杏林大学 医学部 救急医学教室 助教授
山口芳裕 杏林大学 医学部 救急医学教室 講師
八木橋 巖 杏林大学 医学部 救急医学教室
野崎真敏 沖縄県衛生環境研究所 ハブ研究室 室長
堺 淳 (財)日本蛇族学術研究所 主任研究員
作間 晋 (財)化学及血清療法研究所 同 第二課長
諸熊一則 (財)化学及血清療法研究所 同 研究員
小堀徳廣 (財)化学及血清療法研究所 阿蘇支所長
有働睦夫 (財)化学及血清療法研究所

Tamotsu SATOH The Thai Red Cross Society QSMI, Consultant Researcher
Takao YUKAWA Quality Quest Australia Pty. Ltd Director
Sook-Jin Hur Korea Food and Drug Administration,
Ki-Hong Lee Korea Food and Drug Administration,
ZHU WHI Shanghai Institute of Biological Products, Duputy Director

事務及び経理担当者

岡宮洋子 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

目 次

1. 厚生科学研究費補助金総合研究報告書概要	1
主任研究者	倉田 毅
2. 総合研究報告	5
主任研究者	倉田 毅
3. 平成11年度 厚生科学研究費補助金事業実績研究報告書	
厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書概要	13
主任研究者	倉田 毅
厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書	17
主任研究者	倉田 毅
分担研究報告	
(1) 抗毒素の確保に関する調査研究	20
	荒川 宜親
(2) 抗毒素の品質管理技術の確立に関する調査研究	66
	高橋 元秀
(3) 抗毒素の効果と治療指針に関する研究	79
	島崎 修次
(4) 国内で抗毒素が製造されていない毒性生物への対応(2)	87
	金城 喜榮
(5) ヤマカガシの採毒、毒蛇の判別および抗毒素の 力価測定についての研究	99
	鳥羽 通久

(6) ヤマカガシ抗毒素製剤の製造に関する研究 107
大隈 邦夫

その他

研究班会議事録等 111

4. 平成10年度 厚生科学研究費補助金事業実績研究報告書

厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書概要 153
主任研究者 倉田 毅

厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書 157
主任研究者 倉田 毅

分担研究報告

(1) 抗毒素の確保計画に関する研究 160
荒川 宜親

(2) 抗毒素の品質管理技術の確立に関する調査研究 210
高橋 元秀

(3) 抗毒素の効果と治療指針に関する研究 239
島崎 修次

(4) 国内で抗毒素が製造されていない毒性生物への対応 246
金城 喜榮

(5) 抗毒素の試作製造に関する研究 265
鳥羽 通久

その他

研究班会議事録 273

厚生科学研究費補助金総合研究報告書概要

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
(総合研究報告書)

④国庫補助金精算所要額= 20,000,000

⑤研究期間(西暦)= 1998-1999

⑥研究年度(西暦)= 1999

⑦主任研究者名=倉田 毅(国立感染症研究所)

⑧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)日本蛇族学術研究所), 金城喜榮(沖縄県衛生環境研究所), 大隈邦夫((財)化学及血清療法研究所)

⑨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。本来治療上用いる抗毒素は製薬企業などにより薬事承認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。そのため、国内で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に整える。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、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。

⑩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そのプライオリティ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、具体的な抗毒素等の確保計画を作成する。研究年度において、当面緊急に必要とされる抗毒素を確保する。

2. 抗毒素の開発・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

有効性及安全性を確認しつつ行う。本研究班では、ヤマカガシの抗毒素開発のために、毒素を無毒化したワクチンと生毒素でウマを高度免疫し、得られた抗毒素血清を製剤化する。

3. 抗毒素等の保管・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、諸外国から輸入した抗毒素と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様のものであるものについて、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。

①結果と考察＝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。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は困難なようであった。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た。国内で緊急対応が予想される事例について、その重篤性、予想される事故の発生頻度を考慮し、海外から輸入して対応可能なものは、国内外の輸入手続を完了した。

また、平成10-11年度にヤマカガシ抗毒素の製造計画を協議した。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（日本蛇毒学術研究所）。抗原用の蛇毒はハブ、まむしのように蛇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・収集するために多くの蛇を捕獲する必要がある。国内製造の抗毒素（ジフテリア、ボツリヌス、まむしおよびハブ）はすべてウマ製剤である。現在、2頭のウマを免疫中で、免疫応答（力価）は以前製造されたヤギ抗毒素とほぼ同等の抗毒素抗体価が得られている。この抗毒素血清を用いて、平成12年度内の製剤化終了を予定している。

2. 亜熱帯に位置する沖縄県には他県とは異なる陸棲・海棲の毒性生物が多種生息し、これらによる刺咬傷事故が毎年多数発生する。陸棲のハブの仲間については治療用の抗毒素が全県の病院や診療所に配備され万全の体制が取られているが、海棲のハブクラゲやオニダルマオコゼ、ウミヘビ、また外国から移入されたコブラ、タイワンハブについては抗毒素が日本国内では製造されてなく、対応に苦慮しているのが現状である。

(1) 現行の抗はぶウマ抗毒素の副反応を調査するために、ハブ咬症患者の過去8年間の抗毒素の使用状況について調査した。最も毒性が強いハブ咬症では780人中536人(68.7%)に抗毒素が投与されていた。抗毒素の投与量は1本(20ml)が48.5%と最も多かったが、5本(100ml)以上投与された例も16件(2.1%)あった。またサキシマハブでは266人中25人(9.4%)、ヒメハブでは121人中54人(44.6%)が抗毒素の投与を受けていたが、抗毒素によって重篤な副反応が発生した形跡は見当たらなかった。

(2) 輸入したコブラ抗毒素(タイ赤十字研究所)とタイワンハブ抗毒素(台湾国立予防医学研究所)の中和実験を行い、それぞれの抗毒素が沖縄で捕獲されたタイコブラ、タイワンハブの毒素を、またクラゲ抗毒素(オーストラリア CSL 社)は沖縄近海に棲息するハフクラゲの毒素を良好に中和することを確認した。

(3) クラゲ・オコゼ・イソギンチャクなど海洋毒性生物による被害状況について調査した。マリンスポーツの普及に伴って事故は増加する傾向にあり、最近では年間 400 ～ 500 件が報告されている。抗毒素を使用する程の重症例は少ないが、平成 9 年と 10 年には幼児が 1 人づつ死亡し、後遺症を残した症例も数件報告されている。

(4) 沖縄近海に棲息する以下の海洋生物の持つ毒性を測定した結果、1 匹の採毒量は、マウス(約 20g)をオニダルマオコゼは 15,000 ～ 16,000 匹、エラブウミヘビは 10,000 ～ 12,000 匹、クロガシラウミヘビとクロボシウミヘビは 400 ～ 500 匹死亡させる生物活性を有していた。

(5) 輸入した抗毒素の備蓄と緊急輸送体制について関係機関と検討し、今回購入し沖縄県に配備した 5 剤は、沖縄県衛生環境研究所(大里村)に備蓄して各医療機関からの要請に応じて緊急輸送することが考えられた。

3. ヘビ咬傷を中心とした有毒生物による咬傷などの外傷患者に関する全国的な調査研究報告はなく、初年度は医学中央雑誌をもとに文献として掲載されたヘビ咬傷の事例について調査した。また、日本には救命救急センターが 142 施設、そのうち高度救命救急センターが 7 施設あるが(平成 10 年 8 月現在)、ヘビ咬傷はその事例発症地域の特異性からこれら救命救急センターを受診することは少ないと考えられた。そこで、我々が利用できるネットワークを介して、僻地を含む一般市中病院にアンケートを行ったところ、マムシ咬傷やヤマカガシ咬傷の事例の経験を持つ病院からアンケートの答えを得ることが出来た。マムシ抗毒素は現在厚生省に認可された薬品であることから、多くの救命救急センター及び事例が発生している地域の市中病院では常備されているが、ヤマカガシ抗毒素については、未認可であることから、その利用は制限されていた。また、沖縄地方に特有のハブやその他の有毒海洋生物による外傷に関しては、沖縄県としての対応策が完備されていた。これらの調査から、未認可の抗毒素(輸入抗毒素を含む)の備蓄は全国を大きく 3-4 地域に分けて、その中の中心的な高度救命救急センターに備蓄すること、あるいは、日本蛇毒研究所を中心に、国立感染症研究所に備蓄し、必要時に各施設に提供する方法が考えられた。また、未認可薬の使用に関する患者への説明、同意、また最終責任は投薬した医師にあることなどをまとめ、各種ヘビ咬傷に関するガイドライン作りの基礎的データを集積・解析した。

4. 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何らかの形で購入・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。また、班終了後、継続的に保管・管理するには限度があり、製薬企業の自助努力の期待できない品目については、国や地方自治体、研究機関および医療機関等の協力により、何らかの抜本的な対策が必要である。

⑫結論＝

1. 以下の抗毒素について必要性が確認され、海外から製剤を2年間で輸入した。

(1) タイ国 赤十字	タイコブラ抗毒素	20本
(2) 台湾 予防医学研究所	台湾ハブ毒素	30本
(3) 中国 上海研究所	中国まむし抗毒素	40本
(4) オーストラリア CSL 社	海へび抗毒素	6本
(5) オーストラリア CSL 社	ハブクラゲ抗毒素	10本
(6) オーストラリア CSL 社	オコゼ抗毒素	10本
(7) オーストラリア CSL 社	セアカゴケグモ抗毒素	20本

2. ヤマカガシ抗毒素は、国内で試験製造することとし、採毒－ワクチン化－ウマ免疫－製剤化を具体化した。現在、ウマを免疫中で平成12年度内の完了を予定している。

3. 輸入または試験製造した抗毒素の保管場所、緊急時の使用方法、および使用上の注意点について、整理することとした。

4. 国内で予想される刺咬傷生物について、パンフレットを作製し、事故の際にすみやかに特定し早期治療に役立つ情報を公開することとした。

厚生科学研究費（特別研究事業） 総合研究報告書

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 副所長

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)日本蛇族学術研究所 所長
大隈邦夫 (財)化学及血清療法研究所 部長

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が必要で対応が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、安全性と有効性の品質保証を検討する。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。

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そのプライオリティを明らかにするとともに、その入手方法、必要とされる量について検討を行う。得られた検討結果をもとに、抗毒素の確保計画を作成する。本年度は、昨年度立案して一部手続を実行した輸入製剤とさらに緊急に必要とされる抗毒素を輸入する。

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。本年度においては、昨年度から行っているヤマカガシの抗毒素の試験製造を推進する。

免疫用の馬は2頭用意した。1頭の免疫は、以前ヤギの抗毒素血清試験製造で報告されている方法、即ち毒素をホルマリンで無毒化したトキシノイドで基礎免疫とした後、毒素を追加注射する。また、免疫間隔は、現在ハブ抗毒素の製造方法を準用する。他1頭は、毒素とグルタルアルデヒドをリポゾームに吸着させワクチン化した抗原を基礎免疫とした後、毒素で追加免疫する方法である。免疫間隔は、時間の短縮を考慮し、上述の免疫間隔を狭めたもので行った。

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、且つ諸外国が

ら輸入可能な抗毒素製剤について、有効性及び安全性を確認しつつその試験法の開発を行う。

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（中国大陸産）等の外来種で、我が国の同種のものと同様であるものについて、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. (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年度輸入したタイ国、台湾および中国は取り寄せた製造所の資料を元に考察し、11年度輸入したオーストラリア CSL については、国の組織と製造所を視察・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。生物学製剤としては緊急時の治療に用いる、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困難であった。薬事行政上の取り扱いで新規製剤の認可においては、オフア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、中国まむし抗毒素、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と結論した。2年間で海外から輸入した製剤を以下に示す。

1. タイ国赤十字 タイコブラ抗毒素 20 本

2. 台湾	台湾ハブ抗毒素	30 本
3. 中国上海研究所	中国まむし抗毒素	40 本
4. オーストラリア CSL	海へび抗毒素	6 本
	立方クラゲ抗毒素	10 本
	オコゼ抗毒素	10 本
	セアカゴケグモ抗毒素	20 本

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、採毒は蛇学術研究所、動物の免疫は化学及血清療法研究所、免疫用抗原の調整、試験毒素の作製、抗毒素の定量は国立感染症研究所で行うこととした。なお、本年度に予定した蛇の捕獲数により得られる毒素量が不確定であり、免疫動物の決定は最後まで流動的であったが、ウマを免疫するのに十分な量が確保できた。

(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。海外の抗毒素使用に際して、現在沖縄県や鹿児島県の奄美地方で患者の治療に日常的に使用されているハブ抗毒素の副反応の発生状況を参考のために調査した結果、平成4~11年の8年間に使用した615人では、アナフィラキシーショックや即発性の血清病などの重篤な副反応が発生した形跡は認められなかった。一方、輸入した抗毒素の効果を推定するために、沖縄県に分布する当該生物毒に対する中和効果を調べた結果、輸入したコブラ抗毒素（タイ赤十字研究所）とタイワンハブ抗毒素（台湾 国立医学研究院）は沖縄県で捕獲されたそれぞれの蛇から採取した毒素を特異的に中和することを確認した。なお、立方クラゲ抗毒素（オーストラリア CSL 社）が沖縄の海浜に出没するハブクラゲの毒を特異的に中和することも確認した。

輸入した抗毒素の管理と使用手続きについて、県内の関係機関と意見調整し、班から配分する予定の5種類の抗毒素（コブラ・タイワンハブ・クラゲ・オコゼ及びウミへび）については沖縄県衛生環境研究所（金城喜榮所長：本研究班分担研究員）でまとめて保管し、医療機関からの要請に基づいて緊急輸送する予定である。また本抗

毒素は各地域の基幹病院として機能している県立病院だけで使用することとした。

2. ヤマカガシ抗毒素の試験製造は、以前蛇族学術研究所で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ため、11年度初夏～秋のヘビの捕獲・採毒結果が免疫動物の決定を左右した。ヘビの捕獲は気候が影響するため心配されたが、ウマの免疫に必要な量が確保できた。

ウマの基礎免疫用には、毒素をホルマリン処理したトキシイドワクチンと不完全フロインド・アジュバントと混合したものと、リポソームにグルタルアルデヒドで毒素を架橋し無毒化したワクチンを用意して、それぞれ2頭を免疫した。追加免疫は生毒素を少量(1mg)から大量(1000mg)に漸次増量し皮下注射した。

ヤマカガシ毒素と抗毒素の活性を定量する方法を検討した結果、ウサギ皮内試験(出血活性)と血清の凝固活性は再現性、精度も高く実用的な試験法であった。しかし、マウス尾静脈内試験法(致死活性)は毒素活性の低い用量でバラツキが大きく、精度の乏しい試験法であることが確認できた。従って、免疫ウマの抗毒素の定量は、抗出血活性(ウサギ皮内法)または抗凝固活性を指標とする事とした。

免疫中のウマ抗毒素価を上記の方法で測定した結果、以前ヤギで作製された抗毒素の原血清とほぼ等価の値が得られている。血中抗毒素価を維持するために毒素の追加免疫を継続しながら、頸静脈より部分採血(1回5リッター)を繰り返し行い、抗毒素の製剤化に必要な血清量の確保を目指している。

3. ヘビ咬傷を中心とした有毒生物による咬傷などの外傷患者に関する全国的な調査研究報告はなく、医学中央雑誌をもとに文献として掲載されたヘビ咬傷の事例について調査した結果、国内でのまむし咬傷の情報や治療法についての事例報告は救急救命

センターに集約することが可能と思われる。また、全国に組織化されている救命救急センター142施設、うち高度救命救急センターが7施設救命センターは、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と思われる。この組織が利用できるネットワークを介して、僻地を含む一般市中病院にアンケートを行ったところ、マムシ咬傷やヤマカガシ咬傷の事例の経験を持つ病院から回答がえられた。マムシ抗毒素は現在厚生省に認可された薬品であることから、多くの救命救急センター及び事例が発生している地域の市中病院では常備されているが、ヤマカガシ抗毒素については、未認可であることから、その利用は制限されることが予想される。また、沖縄地方に特有のハブやその他の有毒海洋生物による外傷に関しては、沖縄県としての対応策が完備されていた。

D. 結論

1. 海外から輸入する抗毒素について必要性が確認され、2年間で以下の製剤を輸入した。

(1) タイコブラ抗毒素 タイ国 赤十字	20本
(2) 台湾ハブ毒素 台湾 予防医学研究所	30本
(3) 中国まむし抗毒素 中国 上海研究所	40本
(4) 立方クラゲ抗毒素 オーストラリア CSL社	10本
(5) オコゼ抗毒素 オーストラリア CSL社	10本
(6) セアカゴケグモ抗毒素 オーストラリア CSL社	20本
(7) 海ヘビ抗毒素 オーストラリア CSL社	6本

2. ヤマカガシ抗毒素は、国内で試験製造することとし、採毒ーワクチン化ーウマ高度免疫ー高力価の血清確保ー抗毒素の製剤化について計画を具体化した。現在、ウマを免疫中で平成12年度内の完了を予定している。

3. 輸入または試験製造した抗毒素の保管場所、緊急時の使用方法、および使用上の

注意点について、整理することとした。

4. 国内で予想される刺咬傷生物について、パンフレットを作製し、事故の際に咬傷生物をすみやかに特定し早期治療に役立つ情報を公開することとした。

E. 研究発表

1. 論文投稿

(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. 1998

(2) 山口芳裕、島崎修次：蛇咬、臨床スポーツ医学(15)258-259, 1998

2. 学会発表

(1) 堺 淳：ヤマカガシ抗毒血清による治療効果（第21回日本中毒学会総会、平成11年7月16, 17日 東京）

(2) 堺 淳：ヤマカガシ咬症と重症マムシ咬症判別における問題点（第14回日本中毒学会東日本地方会、平成12年1月29日 埼玉県）

平成11年度 厚生科学研究費補助金
(厚生科学 特別 研究事業)

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

目 次

平成11年度 厚生科学研究費補助金事業実績研究報告書

1. 厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書概要・・・・・・・・・・ 13
主任研究者 倉田 毅
2. 厚生科学研究費補助金事業総括研究報告書・・・・・・・・・・ 17
主任研究者 倉田 毅
3. 分担研究報告
 - (1) 抗毒素の確保に関する調査研究・・・・・・・・・・ 20
荒川 宜親
 - (2) 抗毒素の品質管理技術の確立に関する調査研究・・・・・・・・ 66
高橋 元秀
 - (3) 抗毒素の効果と治療指針に関する研究・・・・・・・・・・ 79
島崎 修次
 - (4) 国内で抗毒素が製造されていない毒性生物への対応(2)・・・・ 87
金城 喜榮
 - (5) ヤマカガシの採毒、毒蛇の判別および抗毒素の
力価測定についての研究・・・・・・・・・・ 99
鳥羽 通久
 - (6) ヤマカガシ抗毒素製剤の製造に関する研究・・・・・・・・・・ 107
大隈 邦夫
4. その他
 - 研究班会議事録等・・・・・・・・・・ 111

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要

研究費の名称=厚生科学研究費

研究事業名=厚生科学研究費補助金(特別研究事業)

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
(総括研究報告書)

国庫補助金精算所要額(円) = 20,000,000

研究期間(西暦) = 1998-1999

研究年度(西暦) = 1999

主任研究者名=倉田 毅(国立感染症研究所)

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), 金城喜榮(沖縄県衛生環境研究所), 大隈邦夫((財)化学及血清療法研究所)

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、または必要な生物検定法を導入して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。

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、諸外国から輸入可能な抗毒素を輸入し、抗毒素等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

諸外国で製造していないため輸入できない、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。昨年度から進めている治療用ヤマカガシ抗毒素の開発において、採毒－毒素精製－無毒化－ウマの免疫を推進し、製剤化を具体化する。また、抗毒素の効果を推定するための動物試験系を確立し、緊急対策用に用いる最大限の安全性試験を検討する。

(3) 抗毒素等の開発・備蓄システムの開発に関する研究

諸外国から輸入した抗毒素と独自に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。

結果及び考察＝(1) 当面に必要とされる抗毒素で輸入を決定したものと、国内で製造が必要な抗毒素について、作業を推進した。ヤマカガシ抗毒素の製造は、当初心配された蛇の確保（採毒量）について、ウマを免疫する毒素量が確保できたため、現在2頭に免疫中である。免疫応答は毒素を特異的に中和する抗毒素抗体価（中和抗体）を定量する方法を確立した。この方法を用いて、高度免疫した血清を以前作製されたヤギ抗毒素の力価と比較した結果、同等の力価が得られており、年度内には完結しないものの12年度内に製剤化を予定している。また、昨年に引き続き、オーストラリア CSL 社より、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を輸入した。

(2) 亜熱帯に位置する沖縄県には他県とは異なる陸棲・海棲の毒性生物が多種生息し、これらによる刺咬傷事故が毎年多数発生している。陸棲のハブの仲間については治療用の抗毒素が全県の病院や診療所に配備され万全の体制が取られているが、海棲のハブクラゲやオニダルマオコゼ、ウミヘビ、また外国から移入されたコブラ、タイワンハブについては抗毒素が日本国内では製造されてなく、対応に苦慮していた。今回、輸入した抗毒素が沖縄県に棲息する当該生物の毒素を良好に中和するか否かを確認すると

咬症患者への現行はぶウマ抗毒素の使用状況を調査した結果（過去 8 年間）、ハブ咬症では 780 人中 536 人に抗毒素が投与され、投与量は 1 本(20ml)が 48.5%と最も多く、5 本以上投与された例も 16 件あった。またサキシマハブでは 266 人中 25 人、ヒメハブでは 121 人中 54 人が抗毒素の投与を受けていたが、重篤な副反応は報告されていない。

研究班が購入したコブラ抗毒素（タイ赤十字研究所）とタイワンハブ抗毒素（台湾国立予防医学研究所）の交差中和実験を行った結果、それぞれの抗毒素は以前沖縄で捕獲されたタイコブラ、タイワンハブの毒を特異的に中和することを確認した。

クラゲ・オコゼ・イソギンチャクなど海洋毒性生物による被害状況を調査した結果、マリンスポーツの普及に伴って海洋生物による刺咬症事故は増加する傾向にあり、最近では年間 400~500 件が報告されている。抗毒素を使用する程の重症例は少ないが、平成 9 年と 10 年には幼児が 1 人づつ死亡し、後遺症を残した症例も数件報告された。

購入したクラゲ抗毒素（オーストラリア CSL 社）は、沖縄近海に棲息するハブクラゲの毒を良好に中和することを確認した。

抗毒素の備蓄と緊急輸送体制について関係機関と検討し、コブラ抗毒素、タイワンハブ抗毒素、クラゲ抗毒素、オコゼ抗毒素、ウミヘビ抗毒素については、沖縄県衛生環境研究所（大里村）に備蓄し各医療機関からの要請に応じて緊急輸送することが考えられた。

（3）日本には救命救急センターが 142 施設、そのうち高度救命救急センターが 7 施設あるが、ヘビ咬傷はその事例発症地域の特異性からこれら救命救急センターを受診することは少ないと考えられた。そこで、我々が利用できるネットワークを介して、僻地を含む一般市中病院にアンケートを行った結果、マムシ抗毒素は厚生省で認可された薬品であることから、多くの救命救急センター及び事例が発生している地域の市中病院では常備されているが、ヤマカガシ抗毒素については、未認可であることから、その利用は制限されていた。これらの調査から、未認可の抗毒素（輸入抗毒素を含む）の備蓄は全国を大きく 3-4 地域に分けて、その中の中心的な高度救命救急センターに備蓄すること、あるいは、蛇族研究所を中心に、国立感染症研究所に備蓄し、必要時に各施設に提供する方法が考えられた。また、未認可薬の使用に関する患者への説明、同意、また最終責任は投薬した医師にあることなどをまとめ、各種ヘビ咬傷に関するガイドライン作りの基礎的データを集積・解析した。

（4）輸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何らかの形で購入・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ている。また、班終了後、継続的に保管管理するには限度があり、製薬企業の自助努力の期待できない品目については、国や地方自治体、研究機関および医療機関等の協力により、何らかの抜本的な対策が必要である。

なお、現在、国内で事故が予想される蛇、海洋生物の種類を的確に特定し、早期治療に必要な注意点をまとめたパンフレットを作成・印刷し、患者の来院が予想される全国の医療機関等に配付する予定である。

結論=1. 昨年度に引き続き海外で市販されている抗毒素製剤のうち国内で必要と思われる以下の製剤を輸入した。

(1)	オーストラリア CSL 社	海へビ抗毒素	6 本
(2)	オーストラリア CSL 社	ハブクラゲ抗毒素	10 本
(3)	オーストラリア CSL 社	オコゼ抗毒素	10 本
(4)	オーストラリア CSL 社	セアカゴケグモ抗毒素	20 本

2. ヤマカガシ抗毒素の試験製造は、蛇からの採毒－ホルマリンによる無毒（ワクチン）化－ワクチンと毒素でウマ免疫－現行抗毒素と同様な工程による製造方法を具体化した。現在、ウマを免疫中で平成 12 年度内の完了を予定している。

3. 輸入または試験製造した抗毒素の保管場所、緊急時の使用方法、および使用上の注意点について、整理することとした。

4. 国内で予想される刺咬傷生物について、パンフレットを作製し、事故の際にすみやかに蛇、海洋生物を特定し早期治療に役立つ情報を公開することとした。