

厚生科学研究費（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 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

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、且つ諸外国か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開発する。

C. 結果

1. 昨年度の調査で、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ことが確認された。国内で抗毒素を準備しておく必要性を班員で協議した結果、今年度はオーストラリア（CSL）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することとした。昨年度と同様の手続を行い輸入を完了した。

1.立方クダマ抗毒素	10本
2.オコゼ抗毒素	10本
3.セアカゴケグモ抗毒素	20本
4.海へび抗毒素	6本

2. ヤマカガシ抗毒素の試験製造に関しては、ヤマカガシの捕獲・採毒量により、免疫する動物をヤギまたはウマにするか、決定は見送られていた。1999年度初夏～秋に約200匹のヤマカガシを得ることができ、ウマ免疫用の抗原量が確保できた。

ウマの基礎免疫用には、毒素をホルマリン処理したトキソ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、リポソームにゲルアルアルゲ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. 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を確認した。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。

輸入した中国製まむし抗毒素は、国内のヤマカガシから採毒した毒素を中和する活性が認められた。以前製造されたヤギ血清と比較して中国製まむし中に含まれる中和活性は、約1/3程度で有るが、咬傷患者の緊急時には本製剤の効果が期待できる。ウマ免疫抗原中に国内ヤマカガシ毒素と交差反応を有する物質が含まれるのか、今後、検討の余地がある。

中国まむし毒と日本まむし毒を腹腔内または尾静脈内投与して致死活性を測定した結果、投与方法による差が認められた。これは、毒素中に含まれる生物活性の違いが予測される。しかし、中国製まむし抗毒素は日本まむし毒素を完全に中和し、日本製抗毒素の力価と有意な差は認められなかった。このことは、有効性だけを考えると中国製まむし抗毒素は国内のまむし咬傷患者に十分な治療効果が期待できる。

また、タイ製のキングコブラの血清中に

はキングコブラ毒素に対する抗出血活性を有することが知られている。今回製造したヤマカガシ試験毒素に対するキングコブラの血清による中和活性を測定した結果、成績は示さなかったが、ヤマカガシ毒素を部分的に中和する活性が認められた。このことは、両毒素の出血作用の違いや抗毒素と血清中の抗出血因子の作用の違いが考えられる。

4. 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 国立医学研究所）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・オコゼ及びウミヘビ）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。

5. 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、以下の製剤をオーストラリア CSL 社より輸入した。

(1) 立方クラゲ抗毒素	10本
(2) オコゼ抗毒素	10本
(3) セアカゴケグモ抗毒素	20本
(4) 海ヘビ抗毒素	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→ワクチン化→ウマ高度免疫→高力価の血清確保→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. 学会発表

(1) 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）

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

研究協力者 高橋元秀 同所 細菌・血液製剤部

研究要旨

抗毒素治療の効果が期待できる国内の事例について、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製剤は入手方法を検討した後、最小限の本数を輸入して緊急時に備える。昨年調査結果に基づき、オーストラリア国 CSL 社から3種類の海洋生物（立方クラゲ、オコゼ及びウミヘビ）と昆虫（セアカゴケグモ）の毒素に対する4種の抗毒素を輸入した。国内で緊急使用する事を想定し、医療従事者がすみやかに用いられるように和訳の内容説明書、使用書を用意した。

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、緊急用抗毒素を確保するため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、その必要量、入手方法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、当面緊急時に必要とされる抗毒素の確保計画を作成する。

2. 昨年度、海外から入手した数種の抗毒素製剤と同様に、国内の緊急対応が必要と思われる以下の製剤について、オーストラリア（CSL）から輸入する。

1. 立方クラゲ抗毒素
(Australian chirodropid box jellyfish; chironex fleckeri)
2. オコゼ抗毒素
(Stonefish; genus Synanceia)
3. セアカゴケグモ抗毒素
(Red spiders; Latrodectus hasseltii)
4. ウミヘビ抗毒素
(All species of sea snakes)

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）。特に、オーストラリア、CSL

では各種蛇毒、昆虫、海洋生物に対する抗毒素が製造されている。本来臨床に用いられる抗毒素は製薬企業等によって薬事承認が取得された上で輸入されることが望ましい。しかし、これらの製剤については、国内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となっている。輸入する医薬品がワクチン及び免疫血清については、非自由化品目として通産大臣の輸入割当を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）。今回行った手続の具体的な方法を示す。

(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）

厚生省医薬安全局監視指導課 輸入監視係

- ・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）

D. 考察

今回、海外から輸入した抗毒素は、緊急的に使用する場合を想定して実際にどのように製剤を確保できるのか、また治療に用いるときに予想される問題点は何かを検証した。輸入した製剤の保管場所、使用方法

については、使用が予想される医療機関・現場と検討して進めている。実際に研究班で購入したヘテロな抗毒素血清を緊急治療薬として医師が患者にどのような判断の下で使用するか、その状況は多様と考える。使用にあたって、適応症、投与時期、投与量および患者とのインフォームドコンセント等、さまざまな問題が残されている。

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、海外から購入可能な製剤について、2年間に試験的に購入し、保管を含む問題点を整理した。その結果、輸入製剤の問題点として、

1. 製剤に添付されている使用書だけでは、相手国側の製造技術、製剤の品質（有効性と安全性）が評価できない場合がある。
2. 抗毒素投与の時期、用量等の記載が不十分で早期治療に対する遅れが予想される。
3. 反面、オーストラリア製抗毒素の添付文書は副反応（アナフィラキシー）の記載が多く、国内の医師は使用を躊躇する内容である。しかし、使用に際する情報はすべて記載されていた（平成10年報告書参照：インフォームドコンセントの内容等）。

今回、班研究の活動として国内で必要とされる製剤を数カ国から輸入し、事務手続、品質確認、保管方法および使用上の問題点を検証するためにモデル輸入を行った。国内で製造使用しているウマ抗毒素製剤においてもヘテロ蛋白の投与による副反応の具体的な対処方法が議論されている。薬事承認されていない輸入抗毒素の使用責任は、現場の医師にある。しかし、予想される副反応を考えても治療には必要と考えられる製剤で、需要が高いものの、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体制を構築しつつ、輸出入及び医療に関連する諸法律の整備など、何らかの体

系的な方策が必要である。

E. 結論

昨年と同様に抗毒素製剤をオーストラリアから輸入するため、医師の個人輸入の方法をとった。事務手続としては、輸入割当・承認を通商産業大臣あて申請し、輸入に際して税関で必要な薬監証明を申請・取得した。また、抗毒素製剤はウマ血清を原材料とするために、免疫に使用したウマの健康証明書を用意する必要がある。

以上の事務手続を行い以下の抗毒素を輸入した。

- 1.セアカゴケグモ抗毒素：20本
(Red spiders; *Latrodectus hasseltii*)
- 2.立方クラゲ抗毒素：10本
(Australian chirodropid box jellyfish; *chironex fleckeri*)
- 3.オコゼ：10本
(Stonefish; genus *Synanceia*)
- 4.ウミヘビ：6本
(All species of sea snakes)

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

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

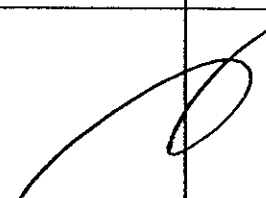
[別紙第1号様式]

医薬品輸入報告書

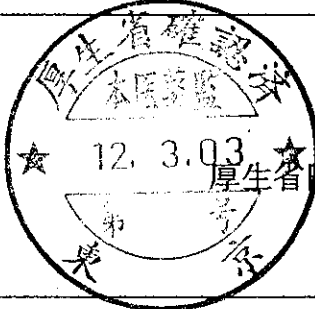

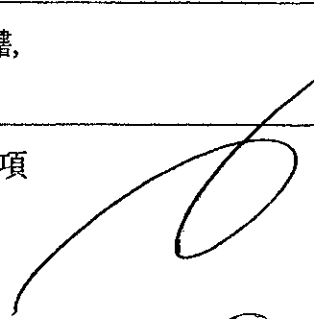
平成12年3月1日

厚生大臣殿

輸入者氏名 倉田 毅 
 住 所 国分寺市光町3-25-22

品 名	数 量	承認番号	許可登録年月日
オコゼ抗血清 ✓	10本 ✓		
立方クラゲ抗血清 ✓	10本 ✓		
セアカゴケグモ抗血清 ✓	20本 ✓		
ウミヘビ抗血清 ✓	6本 ✓		

輸入（販売）業許可、登録番号、有効期間

() 第 号 平成 年 月 日 ~ 年 月 日	
許可又は登録のない場合、輸入の目的	厚生科学研究費「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」における毒蛇の咬傷等に対する抗毒素の輸入。
製 造 業 者 名 及 び 国 名	
豪 州 CSL LIMITED ✓	
輸 入 年 月 日	蔵 置 場 所
平成11年2月29日	JAL CARGO H/W CARGO 4
備 考	
厚生省に提出した資料	1. 輸入報告書, 2. 念書, 3. 治験、試験計画書, 4. 商品説明, 5 仕入れ書, 6. その他()
厚生省確認欄	 <p>1798 特記事項</p> <p>厚生省医薬安全局監視指導課 薬事監視員 毒物劇物監視員</p>  印 

オコゼ抗毒素使用説明書

(Stone fish Antivenom)

オーストラリア連邦政府医薬品承認番号: AUST R 29764

解説:

オコゼ抗毒素 (本品) はオコゼ (*Synanceia trachynis*) 毒で免疫した馬の血漿から調製した。各アンプルに 2,000 単位の抗毒素が入っている。本品にはフェノールを防腐剤としてまた塩化ナトリウムならびに馬血漿由来タンパク質を含む。

薬理:

オコゼはオーストラリアの熱帯地方の海に棲息する。オコゼは珊瑚礁の周辺、河口、入江等の穏やかな水域を好む。海底の泥もしくは砂の窪みに潜むので周囲の岩や珊瑚と識別が困難である。オコゼは外敵から守るために背びれに毒棘を有する。不注意に踏みつけて刺される事故が多いが、オコゼを岩や珊瑚と間違えて掴もうとして刺されることもある。

オコゼには 13 本の毒棘があり、各棘に一对の毒腺がある。毒は熱で容易に不活化する。この毒には透過性の増す酵素を含み局所的な水腫を起こす。この酵素はオコゼに刺された後によく起こる肺水腫にも関与していると考えられる。他に低血圧症、徐脈、不整脈、発熱、筋肉の弛緩、麻痺等の全身症状がある。刺された時は先ず局所に激痛が起こる。痛み、発赤と腫張は刺された部位からリンパ節に達する。上記の全身の症状は常に起こるわけではない。

適応症:

オコゼに刺されて明らかに全身に刺毒症状を示す患者もしくは重症の水腫と激痛があり通常の救急処置では効果のない患者に使用する。

禁忌:

本品の使用を控えるべき健康状態は特にない。しかし明らかな全身的なオコゼ刺毒症状のない患者には使用しないこと。アレルギー性疾患の既往症のある患者に本品を使用する際は「注意」の項を参照すること。

注意:

発売以来長年、本品によるウイルス性疾患の伝染の報告はない。しかし動物の血漿由来の医薬品は原料由来の病原体の混入による感染症の可能性を完全に排除することはできない。出所不明の病原体による汚染もありうる。この感染の危険性を常に認識の上、本品を投与しようとする患者に動物の血漿由来の医薬品の有益性と危険性について可能な限り説明する必要がある。オコゼ毒が局所に留まると痛みと組織の損傷を悪化させるので止血帯や圧迫包帯は使用しないこと。

本品は動物の血清から調製されたのでアナフィラクシーショックを含む激しいアレルギー反応を伴うことがある。従って抗毒素での治療には予めアドレナリン 0.1%液の入った注射器を準備する。アナフィラクシーはアトピーの人もしくは過去に馬抗毒素を投与された人により頻繁に起きる傾向がある。ま

た過去に破傷風抗血清を投与された人も要注意である。危険性の高い人には先ずアドレナリンの皮下注射と抗ヒスタミンの静脈注射で反応を回避する方法もあるが、このような前処置の常用は議論の余地がある。

抗毒素投与前に皮膚試験を実施してもアナフィラキシーの予測は難しい。

アナフィラキシーは顔面蒼白、頻脈、蕁麻疹、血管腫、喉頭浮腫、気管支痙攣による咳や呼吸困難等の症状と徴候がみられる。吐き気、嘔吐ならびに腹痛はあまりみられない。典型的なショックの症状は1、2分で現れ、患者は痙攣を起こし、応答がなくなり最悪の場合は死亡する。

アナフィラキシーが起こった場合は直ちに本品の投与を中止し、酸素吸入をし、アドレナリン0.1%液を筋肉内注射する。大人は体重50kg未満なら0.25mL、50～100kgなら0.5mL、100kg以上なら0.75mL投与する。12歳以下の小児では0.01%液を年齢あたり0.25mL投与する。最初の筋肉内注射で症状が好転しない場合は同量のアドレナリンを0.01%に希釈したものを徐々に静脈内注射する。症状に応じて5分毎に繰り返す。重症の場合は抗ヒスタミンと遅発性の反応を避けるためのコルチコステロイドの静脈内注射の併用が効果があるがアドレナリンより遅効性である。刺毒症状とアナフィラキシーのどちらが深刻かでその後の本品の投与を判断する。重症の刺毒症状を示す患者は可能な限り集中治療室に収容する。動物由来の抗毒素の使用で遅発性の血清病の起こることがある。発熱、発疹、関節痛、リンパ腺痛、タンパク尿症等の症状が一般的である。関節炎、腎炎、神経痛、脈管炎等が起こることもある。このような症状は通常抗毒素の投与後8日から13日経過して起こるが同様の馬タンパクの2回目の注射の場合は12時間後に起こることもある。抗毒素の液量が多いほど血清病の頻度は高くなる。

妊婦への投与:

本品の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

授乳中の使用:

本品の授乳中の婦人への使用については情報はない。

副反応:

「注意」の項で述べたように本品は動物由来の製品なので激しいアレルギー反応が起こりうる。本品は長年使用されているが実際の治療例は少ない。これ迄のところ本品を使用した15例の追跡調査では遅発性の血清病が2例報告された。副反応の記録は使用後24時間以内に返送された報告から集計されたので実際の血清病の数は不明である。

用量ならびに投与方法:

オコゼを踏みつけて刺された患者は痛みと水腫を鎮めるために本品で治療する必要がある。しかしこの毒は熱に不安定なのでまず患部を温湯(50℃)に浸けると痛みが軽減する。患者は痛みで取り乱しているので火傷を防ぐために

も湯の温度は患者ではなく付き添いの人が判断する。刺された部位の近くへの局所麻酔の注射は痛みを遮断し軽減する効果がある。

最初の本品の用量は刺傷の痕の数により決める。

1～2カ所	1アンプル	2,000単位
3～4カ所	2アンプル	4,000単位
5カ所以上	3アンプル	6,000単位

大人も子供も同じ用量である。

本品は通常筋肉内注射する。重症の場合は静脈注射液で本品を10倍に希釈し静脈内注射する。

注意：静脈内注射の場合はアナフィラキシーを起こす確率が高まる。

アナフィラキシーの危険性の高い患者は先ず0.25mLのアドレナリン0.1%液の皮下注射と抗ヒスタミンの静脈注射で反応回避するよう奨める専門医もいるが、このような前処置の常用は議論の余地がある。([注意]の項参照)

本品の投与はできる限り集中治療室で行うことが望ましい。

当初の投与量では毒の症状が改善せず、かつオコゼによる刺傷が原因と確認できる場合は再度同量の本品を投与する。本品の投与の終了後少なくとも6時間は患者の予後を観察する。抗毒素を投与する前にアドレナリン0.1%液の入った注射器を準備する。([注意]の項参照)

アナフィラキシーが起こった場合は直ちに本品の投与を中止して、酸素吸入を行い、アドレナリン0.1%液を筋肉内注射する。大人は体重50kg未満では0.25mL、50～100kgでは0.5mL、100kg以上では0.75mL投与する。12歳以下の小児では0.01%液を年齢あたり0.25mL投与する。最初の筋肉内注射で症状が好転しない場合は同量のアドレナリンを0.01%に希釈したものを徐々に静脈に注射する。症状に応じて5分毎に繰り返す。大量の異質タンパク質を投与した後は遅発性の血清病が起こることがあるので小児もしくは複数本の本品を投与した患者にはコルチコステロイドを静脈内注射一回もしくは経口で4、5日投与する。刺毒症状とアナフィラキシーの両方を同時に治療する必要が生じる場合もある。

過剰投与：

本品を過剰に投与した場合の情報はない。

包装：

本品は2,000単位の抗毒素を含む1.5～3mLの水溶液である。

貯法：

遮光して2 - 8℃で保存する。凍結は避ける。

製造：

CSL Limited ACN 051 588 348

45 Poplar Road, Parkville, 3052, Victoria, Australia

TGA 承認取得日：1997年11月17日

オコゼに刺された患者への説明書

このパンフレットの内容:

これはオコゼ抗毒素に関する情報のパンフレットです。注意深くお読みになり、今後の参考の為に保存してください。ただしこのパンフレットは要約ですので医師の指示に替わるものではありません。もし御意見・御質問があれば医師に御相談ください。

オコゼ抗毒素とは:

オコゼ抗毒素はオコゼ毒の解毒剤です。この抗毒素はオコゼ毒で免疫した馬の血液から毒を中和する作用のある血漿部分を集めたものです。これを精製してオコゼに刺された人の為の注射剤として精製しました。

いつこの抗毒素を使用するのでしょうか:

この抗毒素はオコゼに刺されて刺毒症状を示す人に使用します。オコゼは背中に鋭い棘があります。知らずにオコゼを踏みつけるとこの棘が足の裏の皮膚を貫きます。棘と毒で激痛が起こり、足の損傷と時には全身に刺毒症状を引き起こします。この抗毒素は毒を中和し、全身に刺毒症状を防ぎ、痛みと腫張を鎮めます。

しかし抗毒素を投与する前にまず刺された手・足を温湯に浸して痛みを軽減させます。火傷をしないよう患者以外の方が湯の温度が熱すぎないように調節します。

オコゼに刺されても皆が抗毒素で治療を受けるわけではありませんが、普通オコゼを踏みつけた人は痛みと水腫が激しいので抗毒素を投与します。

抗毒素の使用をお勧めできない人:

抗毒素を投与すると不快かつ危険な反応が起こる可能性があります。

(オコゼ抗毒素の[副反応]の項参照) 従って刺されても症状が軽い人には使用しません。しかし痛みと水腫が激しくオコゼ抗毒素を必要とする人への使用を妨げてはいけません。

オコゼ抗毒素を投与される前に:

注射を受ける前に次の既往症/状況の人は医師に伝えてください。

喘息、スギ花粉症、その他アレルギー性疾患、過去に馬由来抗毒素を投与された経験、現在他の病気に罹っている、現在薬を服用中、現在妊娠中、現在母乳で哺乳中

この抗毒素は徹底した品質管理のもとに製造されていますが、動物由来の製品なので原料中のウイルスならびにその他の物質が注射と共に体内に入って病気を起こす可能性があります。発見・報告されていない新しいウイルスその他の病原体が紛れ込む可能性もあります。しかしこれまでのところ抗毒素によるウイルス性疾患の伝染の報告はありません。

副作用について:

この抗血清は馬の血清から製造されるのでアレルギー性疾患を患った人、特に過去に馬由来の抗毒素の注射を受けた人は副作用の頻度が高くなります。重いアレルギー疾患は報告されていませんが、起こる可能性はあります。アレルギー疾患合併症は医師が治療できます。

発疹、リンパ腺炎、関節痛、発熱等の副作用は注射後約2週間経過してからも現れることがあります。このような副作用の報告はオコゼ抗毒素では過去に2例あります。オコゼ抗毒素を投与された後何らかの不快な副作用があれば医師にお知らせください。

オコゼ抗毒素の用量:

刺された痕の数によって用量が決まります。

1~2カ所	1アンプル	2,000単位
3~4カ所	2アンプル	4,000単位
5カ所以上	3アンプル	6,000単位

大人も子供も同じ用量です。

過剰投与:

オコゼ抗毒素を過剰に投与した場合の情報はありません。

オコゼ抗毒素の内容:

アンプル一本には2,000単位のオコゼ抗毒素溶液が1.5ないし3mL入っています。また溶液中には塩化ナトリウム、馬血液由来の成分と保存料としてフェノールが入っています。

この抗毒素はオーストラリアでは医薬品として承認されています。

(承認番号: AUST R 29764)

情報請求先:

オコゼ抗毒素に関する詳しい情報は下記に御請求ください。

CSL Limited ACN 051 588 348
45 Poplar Road, Parkville, 3052, Victoria, Australia
(1997年11月作成)。

立方クラゲ抗毒素使用説明書

(Box Jellyfish Antivenom)

オーストラリア連邦政府医薬品承認番号: AUST R 31841

解説:

立方クラゲ抗毒素(本品)は立方クラゲ(*Chironex fleckeri*) 毒で免疫した羊の血漿から調製した。各アンプルに 20,000 単位の抗毒素が入っている。本品にはフェノールを防腐剤としてまた塩化ナトリウムならびに羊血漿由来タンパク質を含む。

薬理:

立方クラゲはオーストラリアの熱帯地方の海に 12 月から 3 月にかけて出沒する。しかし刺傷の被害はこの期間だけではない。ノーザンテリトリーでは立方クラゲの被害は 10 月上旬から 5 月下旬迄である。立方クラゲは海底に障害物のない砂浜の岸に近い穏やかな水域を好む。成長すると直径 30cm になり、触手も 3m に達するが水中ではよく見えない。触手には数万の刺胞がある。

刺胞は機械的もしくは化学的な刺激で毒を発射する。遊泳中に立方クラゲに接触すると触手が手足に絡まり刺胞から毒を発射して激痛を起こす。典型的な線状の紅斑・水疱を形成し、時には皮膚深層まで達する壊死を引き起こす。激痛で被害者は叫び、パニックに陥り、不可解な行動をとる。これらの筋肉の動きは毒の拡散を助長する。

立方クラゲの毒は皮膚の壊死だけでなく心筋や呼吸器の神経・筋肉機能に影響する。20 分以内に死亡した例もある。

立方クラゲの刺傷の症状は触手に接触した皮膚面積と被害者の年齢に左右される。幼児が数 m の触手に接触した場合は生命を脅かされる可能性がある。

重症の刺毒症状を示す患者には本品を静脈内注射で速やかに投与すると数分以内に痛みは軽減し、皮膚の紅斑も薄くなる。筋肉内注射は所要量が多く効果の出現も遅い。また本品の使用によって皮膚潰瘍が軽減する。

適応症:

立方クラゲに刺されて明らかに全身的な刺毒症状を示す患者もしくは広範囲に紅斑があり通常の鎮痛療法では効果のない激痛を訴える患者に使用する。

禁忌:

本品の使用を控えるべき健康状態は特にない。しかし全身の刺毒症状や広範囲な紅斑と激痛のない患者には使用しないこと。

アレルギー性疾患の既往症のある患者に本品を使用する際は「注意」の項を参照すること。

注意:

発売以来長年、本品によるウイルス性疾患の伝染の報告はない。しかし動物の血漿由来の医薬品は原料由来の病原体の混入による感染症の可能性を完全に排除することはできない。出所不明の病原体による汚染もありうる。この感染の危険性を常に

認識の上、本品を投与しようとする患者に動物の血漿由来の医薬品の有益性と危険性について可能な限り説明する必要がある。

立方クラゲの触手に接触した直後の痛みは激しいが大部分の場合は命に別状はない。しかし手足や胴体の広い範囲に触手が触れ、毒が多量に発射された場合は20分以内に死亡した例もある。

多量の毒が発射されると呼吸停止・心停止が起こることがある。このような場合は抗毒素での治療よりも先ず心肺蘇生その他の応急手当を始める。大量の酢での触手の洗浄は刺胞からのそれ以上の毒の発射を防ぐ効果がある。

もし手足が麻痺し圧迫包帯で副え木に固定した場合は包帯を外すと毒が全身に廻る。従って患者が抗毒素を備えた病院に収容され静注の準備が整う迄包帯と副え木を外さないこと。

重症の刺毒症状を示す患者は集中治療棟に収容する。

本品は動物の血清から調製されたので頻度は低いがアナフィラキシーショックを含む激しいアレルギー反応を伴うことがある。従って抗毒素での治療には予めアドレナリン0.1%液の入った注射器を準備する。アナフィラキシーはアトピーの人もしくは過去に羊血清を投与された人により頻繁に起きる傾向がある。危険性の高い人には先ずアドレナリンの皮下注射と抗ヒスタミンの静脈内注射で反応を回避するあるが、このような前処置の常用は議論の余地がある。

抗毒素投与前に皮膚試験を実施してもアナフィラキシーの予測は難しい。

抗毒素は補体と結合して過去に羊由来のタンパクを投与された経験のない患者にもアナフィラキシーを起こすことがある。この反応の確率を下げる為に抗毒素を大人では10倍、小児では5倍に希釈して投与してもよい。([用量ならびに投与方法]の項参照)

アナフィラキシーは顔面蒼白、頻脈、蕁麻疹、血管腫、喉頭浮腫、気管支痙攣による咳や呼吸困難等の症状と徴候がみられる。吐き気、嘔吐ならびに腹痛はあまりみられない。典型的なショックの症状は1、2分で現れ、患者は痙攣を起こし、応答がなくなり最悪の場合は死亡する。

アナフィラキシーが起こった場合は直ちに本品の投与を中止し、酸素吸入をし、アドレナリン0.1%液を筋肉内注射する。大人は体重50kg未満なら0.25mL、50~100kgなら0.5mL、100kg以上なら0.75mL投与する。12歳以下の小児では0.01%液を年齢あたり0.25mL投与する。最初の筋肉内注射で症状が好転しない場合は同量のアドレナリンを0.01%に希釈したものを徐々に静脈内注射する。症状に応じて5分毎に繰り返す。重症の場合は抗ヒスタミンと遅発性の反応を避けるためのコルチコステロイドの静脈内注射の併用が効果があるがアドレナリンより遅効性である。刺毒症状とアナフィラキシーのどちらが深刻かでその後の本品の投与を判断する。

動物由来の抗毒素の使用で遅発性の血清病の起こることがある。発熱、発疹、関節痛、リンパ腺痛、タンパク尿症等の症状が一般的である。関節炎、腎炎、神経痛、脈管炎等が起こることもある。このような症状は通常抗毒素の投与後8-13日経過して起こるが同様の動物タンパクの2本目の注射の場合は12時間後に起こることもある。抗毒素の液量が多いほど血清病の頻度は高くなる。

妊婦への投与:

本品の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

授乳中の使用:

本品の授乳中の婦人への使用については情報はない。

副反応:

「注意」の項で述べたように本品は動物由来の製品なので激しいアレルギー反応が起こりうる。しかしこれ迄のところ報告された副反応は注射 20 分後の軽い発疹 1 例のみである。本品は長年使用されているが実際の治療例は少なく、同一人が羊由来の抗毒素を複数回投与される機会は少ないためと推測される。また副反応の記録は使用後 24 時間以内に返送された報告書から集計されるので実際の血清病の数は不明である。

用量ならびに投与方法:

立方クラゲに刺されたすべての患者を本品で治療する必要はない。多量の毒が発射された場合は本品での治療の前に心肺蘇生その他の応急手当を行う。触手が付着している場合は酢で洗浄して刺胞からのそれ以上の毒の発射を防ぐ。蘇生作業に入ると同時に本品の投与を始める。集中治療室での治療が好ましい。

アンプル 1 本分 (20,000 単位) を静脈注射用液で希釈し徐々に静脈内注射する。

用量は大人も子供も同じである。

大人の場合本品を 10 倍に希釈する。小児では液量が多くなり過ぎるので 5 倍に希釈する。

アナフィラキシーの危険性の高い患者は先ず 0.25mL のアドレナリン 0.1% の皮下注射と抗ヒスタミンの静脈注射で反応回避するよう奨める専門医もいるが、このような前処置の常用は議論の余地がある。([注意]の項参照)

静脈内注射が不可能な場合は本品三本分を希釈せずに大腿部外側の三か所に分けて筋肉内注射する。

もし手足が麻痺し圧迫包帯で副え木に固定した場合は患者の刺毒症状が全身に拡散を防ぐために本品の静注の準備が整う迄包帯と副え木は外さない。

抗毒素療法の目的は毒の中和にある。毒の影響を除くには十分な量の本品を投与する必要がある。症状が改善しない場合は当初の投与量では不十分なことを示唆しており、本品の追加投与が必要になる。

本品の投与の終了後少なくとも 6 時間は患者の予後を観察する。

アナフィラキシーが起こった場合は直ちに本品の投与を中止し、酸素吸入を行い、アドレナリン 0.1% 液を筋肉内注射する。大人は体重 50kg 未満では 0.25mL、50~100kg では 0.5mL、100kg 以上では 0.75mL 投与する。12 歳以下の小児では 0.01% 液を年齢あたり 0.25mL 投与する。最初の筋肉内注射で症状が好転しない場合は同量のアドレナリンを 0.01% に希釈したものを徐々に静脈に注射する。症状に応じて 5 分毎に繰り返す。

大量の異質タンパク質を投与した後は遅発性の血清病が起こることがあるので小児もしくは複数本の本品を投与した患者にはコルチコステロイドを静脈内注射一回もしくは経口で4、5日投与する。

刺毒症状とアナフィラキシーの両方を同時に治療する必要がある場合もある。

過剰投与:

本品を過剰に投与した場合の情報はない。

包装:

本品は 20,000 単位の抗毒素を含む 1.5 - 4mL の水溶液である。

貯法:

遮光して 2 - 8℃で保存する。凍結は避ける。

製造:

CSL Limited ACN 051 588 348

45 Poplar Road, Parkville, 3052, Victoria, Australia

TGA 承認取得日: 1997年 11月 19日

立方クラゲに刺された患者への説明書

このパンフレットの内容:

これは立方クラゲ抗毒素に関する情報のパンフレットです。注意深くお読みになり、今後の参考の為に保存してください。ただしこのパンフレットは要約ですので医師の指示に替わるものではありません。もし御意見・御質問があれば医師に御相談ください。

立方クラゲ抗毒素とは:

立方クラゲ抗毒素は立方クラゲ毒の解毒剤です。この抗毒素は立方クラゲ毒で免疫した羊の血液から毒を中和する作用のある血漿部分を集めたものです。これを精製して立方クラゲに刺された人の為の注射剤として精製しました。

いつこの抗毒素を使用するのでしょうか:

この抗毒素は立方クラゲに刺されて全身に刺毒症状を示す人に使用します。また通常の鎮痛剤では止まらない激しい痛みを訴える人にも使用します。

抗毒素を投与する前に先ず救急措置をします。クラゲの触手が皮膚に付着している場合は手で触れる前に酢をかけます。酢は痛みを和らげることはありませんが、それ以上触手が毒を発射しなくなり刺された人を護ります。

立方クラゲに刺されても皆が抗毒素で治療を受けるわけではありません。少しの範囲の皮膚を刺された場合は痛みは激しくても症状は軽くて済みます。しかし広い範囲を刺された人は短時間で危篤状態になる場合があります。このような場合には先ず人工呼吸を施し、心臓のマッサージをしてから抗毒素を使用すると効果があります。症状によっては立方クラゲ抗毒素をなるべく早く投与した方が好ましいので病院到着前に救急隊員が注射する場合があります。

抗毒素の使用をお勧めできない人:

頻度は低いのですが抗毒素を投与すると不快かつ危険な反応が起こる可能性があります。(立方クラゲ抗毒素の[副反応]の項参照) 従って刺されても症状が軽い人には使用しません。しかし立方クラゲ抗毒素は緊急用の救命医薬品なので必要とする重症の人への使用を妨げてはいけません。

立方クラゲ抗毒素を投与される前に:

注射を受ける前に次のような既往症/状況の人は医師に伝えてください。

喘息、スギ花粉症、その他アレルギー性疾患、過去にも立方クラゲ抗毒素を投与された経験、現在他の病気に罹っている、現在薬を服用中、現在妊娠中、現在母乳で哺乳中

この抗毒素は徹底した品質管理のもとに製造されていますが、動物由来の製品なので原料中のウイルスならびにその他の物質が注射と共に体内に入って病気を起こす可能性があります。発見・報告されていない新しいウイルスその他の病原体が紛れ

込む可能性もあります。しかしこれまでのところ抗毒素によるウイルス性疾患の伝染の報告はありません。

副作用について:

この抗血清は羊の血清から製造されるのでアレルギー性疾患を患った人、特に過去に立方クラゲ抗毒素の注射を受けた人は副作用の頻度が高くなります。副作用としてはこれ迄のところ注射の20分後に軽い発疹が出た報告が1例あります。重いアレルギー疾患は報告されたことはありませんが、起こる可能性はあります。アレルギー疾患合併症は医師が治療できます。

発疹、リンパ腺炎、関節痛、発熱等の副作用は注射後約2週間経過してからでも現れることがあります。

立方クラゲ抗毒素を投与された後何らかの不快な副作用があれば医師にお知らせください。

立方クラゲ抗毒素の用量:

大人も子供もアンプル一本(20,000単位)を希釈して使用します。必要なら二本目を使用します。アレルギー反応の対応は医師が準備しています。

静脈内注射が困難な状況、もしくは病院に到着する迄に救急隊員によって緊急投与される場合はアンプル三本分を希釈しないで大腿の外側の三か所に分けて筋肉内注射します。

過剰投与:

立方クラゲ抗毒素を過剰に投与した場合の情報はありません。

立方クラゲ抗毒素の内容:

アンプル一本には20,000単位の立方クラゲ抗毒素溶液が1.5ないし4mL入っています。また溶液中には塩化ナトリウム、羊血液由来の成分と保存料としてフェノールが入っています。

この抗毒素はオーストラリアでは医薬品として承認されています。(承認番号: AUST R 31841)

情報請求先:

立方クラゲ抗毒素に関しての詳しい情報は下記に御請求ください。

CSL Limited ACN 051 588 348

45 Poplar Road, Parkville, 3052, Victoria, Australia.

セアカゴケグモ抗毒素使用説明書

(Red Back Spider Antivenom)

オーストラリア連邦政府医薬品承認番号: AUST R 31852

解説:

セアカゴケグモ抗毒素(本品)は雌のセアカゴケグモ(*Latrodectus mactans hasselti*)毒で免疫した馬の血漿から調製した。各アンプルに5mgの毒を中和するよう標準化した500単位の抗毒素が入っている。本品にはフェノールを防腐剤としてまた塩化ナトリウムならびに馬血漿由来タンパク質を含む。

薬理:

本品はセアカゴケグモ毒に特異的な抗体を含む馬血漿のグロブリンを精製濃縮した溶液である。

セアカゴケグモ毒の影響、特に激しい痛みは数日、時には数週間続くこともあり、咬まれて10日後に本品を使用して痛みを和らげたという報告もある。

適応症:

セアカゴケグモに咬まれ明らかに全身に咬毒症状を示す患者に使用する。

禁忌:

本品の使用を控えるべき健康状態は特にないが、全身に咬毒症状を示さない軽い症状の患者には使用しなくてもよい。

アレルギー性疾患の既往症のある患者に本品を使用する際は「注意」の項を参照すること。

注意:

発売以来長年、本品によるウイルス性疾患の伝染の報告はない。しかし動物の血漿由来の医薬品は原料由来の病原体の混入による感染症の可能性を完全に排除することはできない。出所不明の病原体による汚染もありうる。この感染の危険性を常に認識の上、本品を投与しようとする患者に動物の血漿由来の医薬品の有益性と危険性について可能な限り説明する必要がある。

本品は動物の血清から調製されたので頻度は低いがアナフィラキシーショックを含む激しいアレルギー反応を伴うことがある。従って抗毒素での治療には予めアドレナリン0.1%液の入った注射器を準備する。

アナフィラキシーはアトピーの人もしくは過去に馬血清を注射された人に頻繁に起きる傾向がある。また過去に破傷風抗血清を投与された人も要注意である。危険性の高い人には先ずアドレナリンを注射し、抗ヒスタミンの静脈注射をすることで反応を回避することができる。ただしこのような前処置の常用は議論の余地がある。抗毒素投与前に皮膚試験を実施してもアナフィラキシーの予測は難しい。

アナフィラキシーは顔面蒼白、頻脈、蕁麻疹、血管腫、喉頭浮腫、気管支痙攣による咳や呼吸困難等の症状と徴候がみられる。吐き気、嘔吐ならびに腹痛はあまりみられない。典型的なショックの症状は1、2分で現れ、患者は痙攣を起こし応答がなくなり最悪の場合は死亡する。

アナフィラキシーが起こった場合は直ちに抗毒素の投与を中止し、0.3-0.5 mL のアドレナリン 0.1%液を皮下注射する。(小児では体重 1kg あたり 0.01 mL) 必要なら 2-3 分後に再度アドレナリンを注射する。

重症の場合は抗ヒスタミンと遅発性の反応を避けるためのコルチコステロイドの静脈内注射の併用が効果がある。咬毒とアナフィラキシーのどちらが深刻かでその後の抗毒素の投与を判断する。

全身に毒のまわった重症の患者は集中治療室に収容する。毒の局所的な影響(激痛、硬結、腫脹、発汗)は最初の 1 時間で現れるが、激しい全身の症状は咬まれてから 12 時間後まで現れないこともある。

動物由来の抗毒素の使用で遅発性の血清病の起こることがある。発熱、発疹、関節痛、リンパ腺痛、タンパク尿症等の症状が一般的である。関節炎、腎炎、神経痛、脈管炎等が起こることもある。このような症状は通常抗毒素の投与後 8 日から 13 日経過して起こるが同様の馬タンパクの 2 回目の注射の場合は 12 時間後に起こることもある。

抗毒素の液量が多いほど血清病の頻度は高くなるが、馬血清未経験の患者の少なくとも 5%で起こる可能性がある。

妊婦への投与:

本品の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

授乳中の使用:

本品の授乳中の婦人への使用については情報はない。

副反応:

「注意」の項で述べたように本品は動物由来の製品なので激しいアレルギー反応が起こりうる。

セアカゴケグモ咬症に抗毒素を使用した 2000 以上の症例の調査ではアナフィラキシーの頻度は 0.5%であり、死亡例は無かった。静注 44 例のうち 5 例 (11%)でアナフィラキシーが起こり、筋注 2073 例のうち 6 例 (0.3%)でアナフィラキシーが起こった。また次のような副反応も報告されている。

皮膚過敏性

発疹	一般的ではない
蕁麻疹	”
遅発性血清病	”
局所の発赤・腫脹・疼痛・硬結等	”

血液

リンパ腺症	まれ
-------	----

筋肉・骨格

筋痛	まれ
横紋筋融解症	まれ

全般