

物質名: 立方クラゲ抗毒素血清 (関税番号 3002.10)

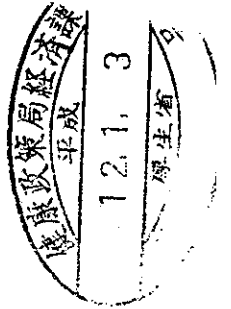
(単位: ml)

項目	期別	平成10年度(実績)		平成11年度(実績・見通し)		平成12年度(見通し)
		上期	下期	上期	下期	
需	消費					
	国産					
	輸入			300	300	300
要	期末在庫					
	国産					
	輸入			300	300	300
翌期へのスリップ						
需	要					
供	国産					
	国産					
	輸入					
期初在庫						
前期からのスリップ						
給	供給					
差引要買付量						
需	要上の到着量					
過	欠補正					

算出の根拠

1. 需要
 - (1) 消費 用途別、消費の動向及び見通し並びにその根拠
 - (2) 期末在庫 国産品、輸入品の在庫動向及び見通しの根拠
2. 供給
 - 国産品の動向及び見通しの根拠

新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所(感染病理部)
倉田 毅



II 輸入通関実績及び見通し

年度実績又は見通し 主要輸入相手国	平成10年度(実績)						平成11年度(実績・見通し)						金額:オーストラリアドル 平成12年度(見通し)			
	上 期		下 期		年 度		上 期		下 期		年 度		上 期	年 度		
	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	金額	
オーストラリア													300	2300	2300	
通 関 合 計																
割 当 合 計																
実 買 付 分																
ス テ ー ル																

1. 主要相手国別輸入見通し数量及び単価の根拠
 (1) 国際価格の動向及び今後の見通し
 (2) 国際価格動向と通関価格(CIF)動向との関係
 (3) 主たる輸入相手国別輸入価格の動向及び今後の見通し
 (4) その他

(FOB、プレミアム、保険料、運賃等 輸入価格の要因について記入すること。)

2. 長契のある場合はその内容

(イ) 当事者 (ロ) 期間 (ハ) 契約数量 (ニ) 契約価格

3. その他
輸出国及び我が国の業界状況等

新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所(感染症管理部)
倉田 毅

厚生省健康政策局 経済課

鈴木 秀至

物質名: オコゼ抗毒素血清 (関税番号 3002.10)

I 需給表

(単位: ml)

項目	期別	平成10年度(実績)			平成11年度(実績・見通し)			平成12年度(見通し)
		上期	下期	年度	上期	下期	年度	
需	消費							
	輸入				300	300	300	
	計				300	300	300	
要	期末在庫							
	輸入							
	計							
翌期へのスリップ								
需 要 計								
供	国産							
	輸入							
	計							
期初在庫								
前期からのスリップ								
供 給 計								
差引要買付量								
需 要 上 の 到 着 量								
過 欠 補 正								

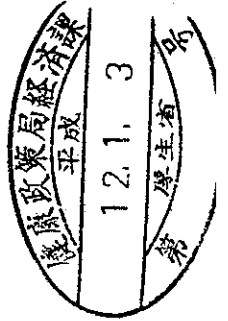
算出の根拠

1. 需要
 - (1)消費 費用 用途別、消費の動向及び見通し並びにその根拠
 - (2)期末在庫 国産品、輸入品の在庫動向及び見通しの根拠
2. 供給
 - 国産品の動向及び見通しの根拠

新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所(感染病管理部)

倉田 毅



II 輸入通関実績及び見通し

(単位 数量: ml 金額: オーストラリアドル)

年度実績又は見通し 主要輸入相手国	平成10年度(実績)						平成11年度(実績・見通し)						平成12年度(見通し)			
	上期		下期		年度		上期		下期		年度		上期			
	数量	単価(CIF)	金額	数量	単価(CIF)	金額	数量	単価(CIF)	金額	数量	単価(CIF)	金額	数量	単価(CIF)	金額	
オーストラリア									3030			3030				
通関合計																
割当合計																
実買付分																
ステール																

1. 主要相手国別輸入見通し数量及び単価の根拠

(1) 国際価格の動向及び今後の見通し

(2) 国際価格動向と通関価格(CIF)動向との関係

(3) 主たる輸入相手国別輸入価格の動向及び今後の見通し

(4) その他

(FOB、プレミアム、保険料、運賃等 輸入価格の要因について記入すること。)

2. 長契のある場合はその内容

(イ) 当事者 (ロ) 期間 (ハ) 契約数量 (ニ) 契約価格

3. その他

輸出国及び我が国の業界状況等

新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所(感染病理部)
倉田 毅

厚生省健康政策局経済課
鈴木 孝至 (印)

物質名: セアコケグモ抗毒素血清 (関税番号 3002.10)

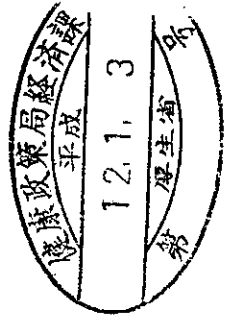
I 需給表

(単位: ml)

項目	期別	平成10年度(実績)		平成11年度(実績・見通し)		平成12年度(見通し)	
		上期	下期	上期	下期	上期	下期
需	消費	国産					
		輸入			300		300
		計				300	
要	期末在庫	国産					
		輸入					
		計					
翌期へのスリップ							
供	国産	国産					
		輸入					
		計					
前期からのスリップ							
給	供給	差引要買付量					
		需要上の到着量					
		過欠補正					

算出の根拠

1. 需要
 - (1) 消費 用途別、消費の動向及び見通し並びにその根拠
 - (2) 期末在庫 国産品、輸入品の在庫動向及び見通しの根拠
2. 供給
 - 国産品の動向及び見通しの根拠



新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所(感染病理部)
倉田 毅

II 輸入通関実績及び見通し

(単位 数量: ml 金額: オーストラリアドル)

年度実績又は見通し 主要輸入相手国	平成10年度(実績)						平成11年度(実績・見通し)						平成12年度(見通し)				
	上期		下期		年度		上期		下期		年度		上期		年度		
	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	数量	単価(CIF)	
オーストラリア																	
通関合計																	
割当合計																	
実買付分																	
ステール																	

1. 主要相手国別輸入見通し数量及び単価の根拠
 (1) 国際価格の動向及び今後の見通し
 (2) 国際価格動向と通関価格(CIF)動向との関係
 (3) 主たる輸入相手国別輸入価格の動向及び今後の見通し
 (4) その他

(FOB、プレミアム、保険料、運賃等 輸入価格の要因について記入すること。)

2. 長契のある場合はその内容
 (イ) 当事者 (ロ) 期間 (ハ) 契約数量 (ニ) 契約価格

3. その他
 輸出国及び我が国の業界状況等

厚生省健康政策局経済課

釜本秀至



新宿区戸山1-23-1
 国立感染症研究所(感染病理部)
 倉田 毅

物質名：ウミヘビ抗毒素血清 (関税番号3002.10)

(単位： ml)

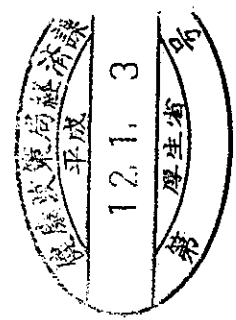
I 需給表

項目	期別	平成10年度(実績)		平成11年度(実績・見通し)		平成12年度(見通し)
		上期	下期	上期	下期	
需	国産					
	輸入			180	180	
要	計			180	180	
	国産					
期	在庫					
	輸入					
要	計					
	翌期へのスリップ					
需	要計					
	国産					
供	国産					
	輸入					
給	計					
	前期からのスリップ					
供	給計					
	差引要買付量					
給	需要上の到着量					
	過欠補正					

算出の根拠

1. 需要
 - (1) 消費 用途別、消費の動向及び見通し並びにその根拠
 - (2) 期末在庫 国産品、輸入品の在庫動向及び見通しの根拠
2. 供給
 - 国産品の動向及び見通しの根拠

新宿区戸山1-23-1
国立感染症研究所(感染病理部)
倉田 毅



II 輸入通関実績及び見通し

(単位 数量: ml 金額: オーストラリアドル)

年度実績又は見通し 主要 輸入相手国	平成10年度(実績)						平成11年度(実績・見通し)						平成12年度(見通し)			
	上期		下期		年度		上期		下期		年度		上期	下期		
	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	数量	単価 (CIF)	金額	
オーストラリア																
通関合計																
割当合計																
実買付分																
ステール																

1. 主要相手国別輸入見通し数量及び単価の根拠

- (1) 国際価格の動向及び今後の見通し
- (2) 国際価格動向と通関価格(CIF)動向との関係
- (3) 主たる輸入相手国別輸入価格の動向及び今後の見通し
- (4) その他

(FOB、プレミアム、保険料、運賃等 輸入価格の要因について記入すること。)

2. 長契のある場合はその内容

(イ) 当事者 (ロ) 期間 (ハ) 契約数量 (ニ) 契約価格

3. その他

輸出国及び我が国の業界状況等

新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所(感染病理部)

倉田 毅

厚生省健康政策局経済課

釜本秀至



Name and address of Exporter
CSL Limited
 ACN: 051588348
 45 Poplar Road, Parkville
 Victoria 3052 Australia

No. **145731**



Export Control Act 1982
 Department of Agriculture, Fisheries and Forestry

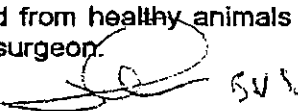
Name and address of Consignee
National Institute of Infectious Diseases
 Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku,
 Tokyo, 162-8640, Japan
 Phone: +81 3 5285 1111
 Fax: +81 425 65 3315

**DECLARATION AND CERTIFICATE
 FOR SHIPMENTS
 OF INEDIBLE ANIMAL PRODUCTS**
 (Other than skins, hides and wool)

Sea/air port of loading Melbourne	Date of departure 22/02/00
Ship/Airline QF22	Final Destination (if on carriage)
Sea/air port of discharge Tokyo	

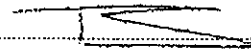
Marks and numbers	No. and kind of packages	Description of goods	Container identification marks
As Addressed	1	Non Infectious Biologicals	
10 x		Box Jellyfish Antivenom 20000u Lot # 055604801 Expiry Date: 19-JUL-01	
10 x		Stonefish Antivenom 2000u Lot # 056005401 Expiry Date: 2-JUL-02	
6 x		Sea Snake Antivenom 1000u Lot # 054906601 Expiry Date: 11-OCT-02	
20 x		Red Back Spider Antivenom 500u Lot # 053404701 Expiry Date: 16-JUL-02	

The sera was derived from healthy animals as determined by clinical examination by a registered veterinary surgeon.

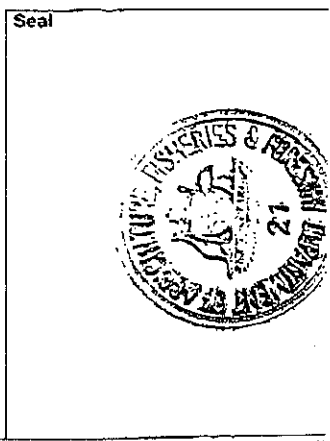


I, **Teresa Stella** of **45 Poplar Rd, Parkville Victoria 3052 Australia**

do hereby solemnly and sincerely declare that I have read this form and that the information contained in this certificate is correct in every detail and that the goods described above was derived from animals of Australian origin and the products were treated solely in Australia.

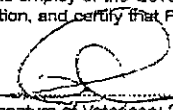
Signature of Exporter/Agent 

Declared at **MELBOURNE** in the State of **VICTORIA**
 before me this **28TH** day of (month) **FEBRUARY** year **2000**



Officer of the Department of Agriculture, Fisheries and Forestry or a person before whom a Statutory Declaration may be made.

I, the undersigned, a duly qualified Veterinary Surgeon in the employ of the Government of the Commonwealth of Australia, have no reason to doubt the truth of this declaration, and certify that Foot and Mouth Disease and Rinderpest do not exist in Australia.

Printed Name **J. J. ...** Signature of Veterinary Officer, Department of Agriculture, Fisheries and Forestry 

State of **Victoria** for the Australian Government

Original - white Duplicate - pink Triplicate - pink Quadruplicate - pink Quintuplicate - blue E242 - 5/9

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

研究協力者 川村善治 日本熱帯医学研究所
福田 靖 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部
長岡芳昭 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部
小宮貴子 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

研究要旨

国内で重篤な症例が報告されているヤマカガシ咬傷に用いる緊急対応用の治療用抗毒素の試験製造を行う。採毒・部分精製した毒素をホルマリン等で無毒化（ワクチン化）し、ウマに基礎免疫として頻回皮下接種した後、さらに生毒素を頻回皮下注射して高度に免疫中である。ヤマカガシ毒素に対する抗毒素血清の有効性評価は、ウサギ皮内法（抗出血）、マウス尾静脈法（抗致死）による中和活性および抗凝固活性を定量した。ウマ免疫後、いずれの活性も上昇し、以前試験的に作製されたヤギ免疫血清とほぼ等価な血清が得られた。平成 12 年度内に、まむし抗毒素製剤（凍結乾燥品）の製造工程に準拠した方法で、製剤化の完成を予定している。

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、

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。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、ヤマカガシから採毒した毒素を精製、無毒化した後アジュバントと共にウマに基礎免疫した。経時的に血中抗毒素を測定し、或る程度の抗毒素価が証明された時期に精製毒素の微量投与(数mg)から1000mgまで段階的に皮下注射した。

ウマの免疫応答と抗毒素の有効性の評価のために、ウサギの皮内試験(出血活性)、マウス尾静脈内試験(致死活性)および血清凝固活性試験を行い、得られた成績を解析し、試験精度、再現性について比較検討した。

また、国内外で市販されていて入手できた蛇抗毒素について、上記ヤマカガシ毒素等との交差中和試験を行った。

C. 結果

1. 免疫用トキソイドワクチンの作製

(1)ホルマリン処理ワクチン(表1-A)

精製したヤマカガシ毒素(5mg/ml)100mlに0.1gのL-リジンを添加した。ホルマリンを7日間隔で2回(0.5ml)添加して37℃で2週間静置した。その後、透析により脱ホルマリン処理を行った後、ウサギ皮内およびマウス静脈内試験で無毒化の終了を確認した。

(2)リポソーム-グルタールアルデヒド処理ワクチン(表1-B)

ヤマカガシ毒素との結合に用いたリポソーム(45mg lipid/ml)は、dipalmitoyl phosphatidyl choline, dipalmitoyl phosphatidyl

ethanolamine(DPE), Cholesterol, Dimyristoyl Phosphatidyl Glycerolから成り、DPEのアミノ基と抗原のアミノ基をグルタールアルデヒド(GA)を介して架橋した。すなわち、リポソーム(90mg)と精製ヤマカガシ毒素(5mg)との混合液(2.5ml)中に2.5%GA液(0.5ml)を滴下し、37℃にて30分混合した。ついで、0.5mlの3M glycine-NaOH(pH7.2)を加え、4℃一晩静置した。リポソームに結合しなかった抗原はCL-4Bカラムを用いて分離した。得られた毒素-リポソーム結合画分はウサギ皮内およびマウス静脈内試験で無毒化終了を確認した。

2. ウマの免疫状況

ウマ(No.1313 サラブレッド、牝、11才、芦毛)の免疫は、毒素をホルマリン処理した10mlのワクチン(25mg)とIncomplete Freund アジュバントを等量混合し、1週間隔で2回皮下注射した。さらに、8週目から1週ごとに3回ホルマリン調整ワクチン(25mg)だけを皮下注射した。その後、13週目から生毒素を1mg~500mg皮下注射した(表2)。一方、リポソームワクチンによる免疫は、基礎免疫としてウマ(No.1319 サラブレット、牡、13才、栗毛)に1週ごとに3回10ml皮下注射した後、生毒素を6週目から漸次増量して皮下接種した(表2)。

免疫後、経時的に採血した両ウマの血清中の抗毒素抗体価をウサギ皮内試験による抗出血価と抗凝固活性を図1-A、Bに示した。ウマNo.1313は、ホルマリン処理毒素の5回注射による基礎免疫で血中抗毒素価は緩やかに上昇したが、生毒素を漸次増量した結果、抗毒素価は顕著に上昇した。また、No.1319は免疫の開始が遅れたため、現在毒素による追加免疫の途中である。

3. 試験毒素の作製

(1)まむし抗毒素の定量には、精度管理された試験毒素が必要となるため、安定性、再現性を考慮に入れて以下のように製造した。ヤマカガシのドウベルノイ腺から抽出、精製した毒素を 1ml 宛小分け後、凍結乾燥した試験毒素を約 100 本作製した。1 バイアル中の蛋白含有量は 11.2mg、毒素活性は、ウサギ皮内試験法の出血活性 (Minimum Hemorrhagic Dose) は 80,000MHD である。参考として測定したマウス致死活性は 2,200MLD であった。従って、1 MHD は 0.14 μ g、1 MLD は 5.1 μ g であった (表 3)。

4. 抗毒素の品質検討試験

(1)中国上海研究所製造のまむし抗毒素の交差中和活性について、ヤマカガシ毒素を用いてウサギ皮内試験法による抗出血活性を測定した。毒素-抗毒素を試験管内で等量混合し室温で 1 時間静置した後、その 0.2ml を注射して 24 時間後に出血斑の大きさを判定した。その結果、単に皮膚の外観から観察しても毒素による出血反応は認められなかったが (図 2-A)、剥皮した皮膚の裏側では出血斑を明瞭に観察できた (図 2-B)。この試験法で上海まむし抗毒素製剤中のヤマカガシ毒素の中和能を試験した結果、3 ~ 81 倍希釈した区間で 10mm の出血反応を起こす毒素量を中和した (図 2-B-4)。しかし、日本国内で製造したまむし抗毒素又は輸入した台湾ハブ抗毒素中にはヤマカガシ毒素を中和する活性は検出できなかった (図 2-B-1 及び 2)。なお、参考のため、ヤマカガシ毒素免疫中のウマ血清について、抗毒素価測定した判定像を図 2-B3,5-10 に示した。また、図 2-B-11 は中和試験に用いた試験毒素の希釈対照、図 2-B-12 は以前製造されたヤギ抗毒素を陽性対照として示した。

(2)中国の検定基準によるまむし抗毒素の

中和価測定方法は、毒素-抗毒素をマウス腹腔内に注射して生死を観察し、統計学的に解析している。一方、日本国内では毒素-抗毒素混合液を尾静脈内に注射している。投与方法による毒素の直接活性の違いを比較検討した結果、中国まむし毒素の腹腔内投与の LD₅₀ は 29.2 μ g に対して、日本まむし毒素では 44.89 μ g であった。一方、尾静脈内投与方法では毒素の差は認められなかった。また、日本の抗毒素と中国の抗毒素の力価をウサギ皮内法で試験した結果、両国産の毒素を用いて比較したが、日本製抗毒素に対する中国製抗毒素の相対力価は 1.167 (95%信頼区間 0.853-1.723) となり、有意な差は認められなかった。

D. 考察

現在免疫中である 2 頭のウマ血清は、1987 年に蛇族学術研究所がヤギを免疫して作製した抗毒素標品の原血清材料と比較して、ほぼ等価の抗毒素抗体価が得られている。現在、予定した免疫を終了したウマ (No.1313) は、1 回に 5 リットルの部分採血を行い、また抗毒素抗体価を維持するために毒素を追加免疫して、製剤化に必要な血清量の確保を行っている。今後、抗毒素価の急激な減少が起こらない限り、No.1319 の血清と共に、夏までに採血を終了し、秋に血清の酵素処理、精製および小分け・凍結乾燥した製剤化を予定している。凍結乾燥製剤の品質試験は、現在まむし抗毒素等で実施している生物学製剤基準を準用した方法で行う予定である。

ヤマカガシ毒素および抗毒素の定量試験方法は、ウサギ皮内試験、マウス尾静脈および凝固活性を測定する方法が用いられている。今回、上記 3 試験法について測定精度、再現性および感度について検討した結果、マウス尾静脈内注射による致死活性の定量では、弱い致死活性の用量においてバ

ラツキが大きいことが証明された。これは、毒素－抗毒素を混合後、中和試験を行う場合に、より大きなバラツキとして現れた。従って、免疫ウマの免疫応答を測定する方法は、抗出血活性（ウサギ皮内法）と抗凝固活性の測定だけで行った。両方法で測定した値は、免疫回数に伴い高い抗体価を示している。

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、咬傷患者の緊急時治療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。

中国まむし毒素と日本まむし毒素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（特に神経毒素）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。

E. 結論

1. ヤマカガシ毒素－抗毒素の精度管理された測定法を確立し、用意されていなかった Bioassay 用の試験毒素を製造した。
2. 試作したヤマカガシ毒素と毒素で免疫したウマ免疫血清は、1987 年に製造され在庫が枯渇しているヤギ血清を原液とした抗毒素と同等の力価を有するため、平成 12 年度、秋頃の製剤化を予定している。
3. 中国製まむし抗毒素は、国内ヤマカガシ毒素を部分的に中和するため、緊急時には治療効果が期待できる。さらに、中国製まむし抗毒素は、日本まむし毒素に対して日本製まむし抗毒素と同等の力価を有していることが確認された。

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

海外協力研究者：

1. Sook-Jin Hur, Ki-Hong Lee
Korea Food and Drug Administration,
2. ZHU WHI,
Shanghai Institute of Biological Products,
3. Tamotsu SATOH
The Thai Red Cross Society QSMI,

表 1. 基礎免疫用トキソイドワクチンの作製方法

1-A : ヤマカガシ毒素ーホルマリン無毒化調整

ヤマカガシ毒素 (5 mg/ml): 100 ml

L-リジン添加 : 0.1g

ホルムアルデヒド (37%濃度) 添加 : 0.5ml

37°C

7日 ホルムアルデヒド (37%濃度) 追加 : 0.5ml

14日 無毒化試験

脱ホルマリン

基礎免疫用トキソイド調整 : ウマに皮下注射

Adjuvant (Incomplete Freund 等量混合)

1-B : ヤマカガシ毒素ーリポゾーム結合物の作製

リポゾーム(45 mg lipid/ml): 2 ml

毒素 (10 mg/ml): 0.5 ml

ゲルタルアルデヒド (2.5 %): 0.5 ml

37°C、1 h

3M グリシン-NaOH: 0.5 ml

4°C、16h

CL-4B カラムクロマト

毒素ーリポゾーム結合物

リポゾーム非結合毒素

9 ml回収

無毒化試験

ウマに皮下注射

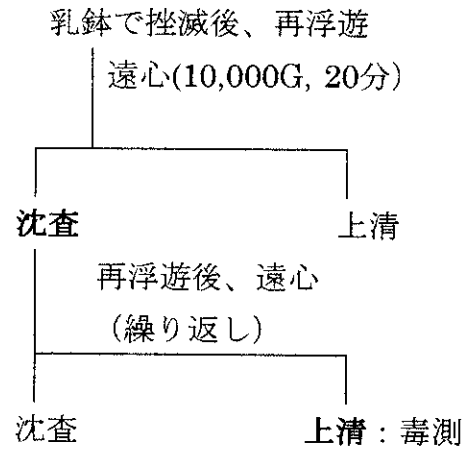
表2. ウマのヤマカガシ毒素免疫予定

週 (W)	ウマ1313 実施項目	抗原量	経路・種類	注射量
	前採血			
0	基礎免疫1	25mg	SC incom.adju.	10mL
1	基礎免疫2	25mg	SC incom.adju.	10mL
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8	追加免疫1	25mg	SC Td	5mL
9	追加免疫2	25mg	SC Td	5mL
10	追加免疫3	25mg	SC Td	5mL
11				
12				
13	追加免疫1	1mg	SC 生毒	1mL(1mg/ml)
14	追加免疫2	5mg	SC 生毒	5mL(1mg/ml)
15	追加免疫3	10mg	SC 生毒	10mL(1mg/ml)
16	追加免疫4	20mg	SC 生毒	20mL(1mg/ml)
17	追加免疫5	50mg	SC 生毒	2.5mL(20mg/ml)
18				
19	追加免疫6	250mg	SC 生毒	12.5mL(5mg/ml)
20				
21	追加免疫7	500mg	SC 生毒	20mL
22				
23	部分採血5.0L	1		
24	部分採血5.0L	2		
25	追加免疫8	500mg	SC 生毒	20mL
26	部分採血5.0L	3		
27	部分採血5.0L	4		

週 (W)	ウマ1319 実施項目	抗原量	経路・種類	注射量
	前採血			
0	基礎免疫1	Td	SC Liposome-Td	10mL
1	基礎免疫2	Td	SC Liposome-Td	10mL
2	基礎免疫3	Td	SC Liposome-Td	10mL
3				
4				
5				
6	追加免疫1	1mg	SC 生毒	1mL(1mg/ml)
7	追加免疫2	10mg	SC 生毒	10mL(1mg/ml)
8	追加免疫3	50mg	SC 生毒	2.5mL(20mg/ml)
9				
10	追加免疫4	250mg	SC 生毒	12.5mL(20mg/ml)
11				
12	追加免疫5	500mg	SC 生毒	
13				
14				
15	追加免疫6	500mg	SC 生毒	
16	(5L:部血)			
17	(5L:部血)			

表 3. 品質管理用試験毒素の作製

トウモロコシ腺の採取 (毒素)



凍結乾燥 溶解 凍結乾燥 溶解 : 毒測
小分け凍結乾燥 : 試験毒素 約100本

1 バイアル当たりの含有量

- 蛋白量 乾燥重量 ; 11.2 mg
- Minimum Hemorrhagic Dose: 80,000 MHD
- Minimum Lethal Dose: 2,200 MLD

図1-A：免疫ウマ (No. 1313) 抗ヤマカガシ毒素価の推移

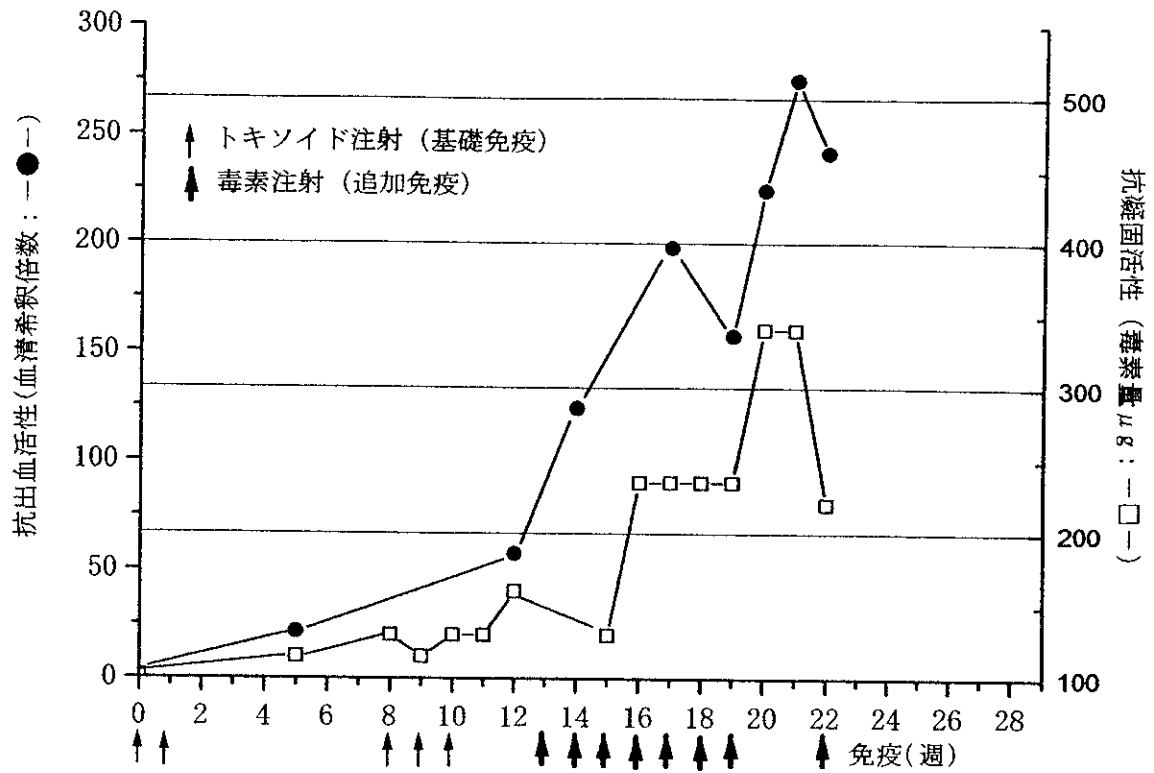


図1-B：免疫ウマ (No. 1319) 抗ヤマカガシ毒素価の推移

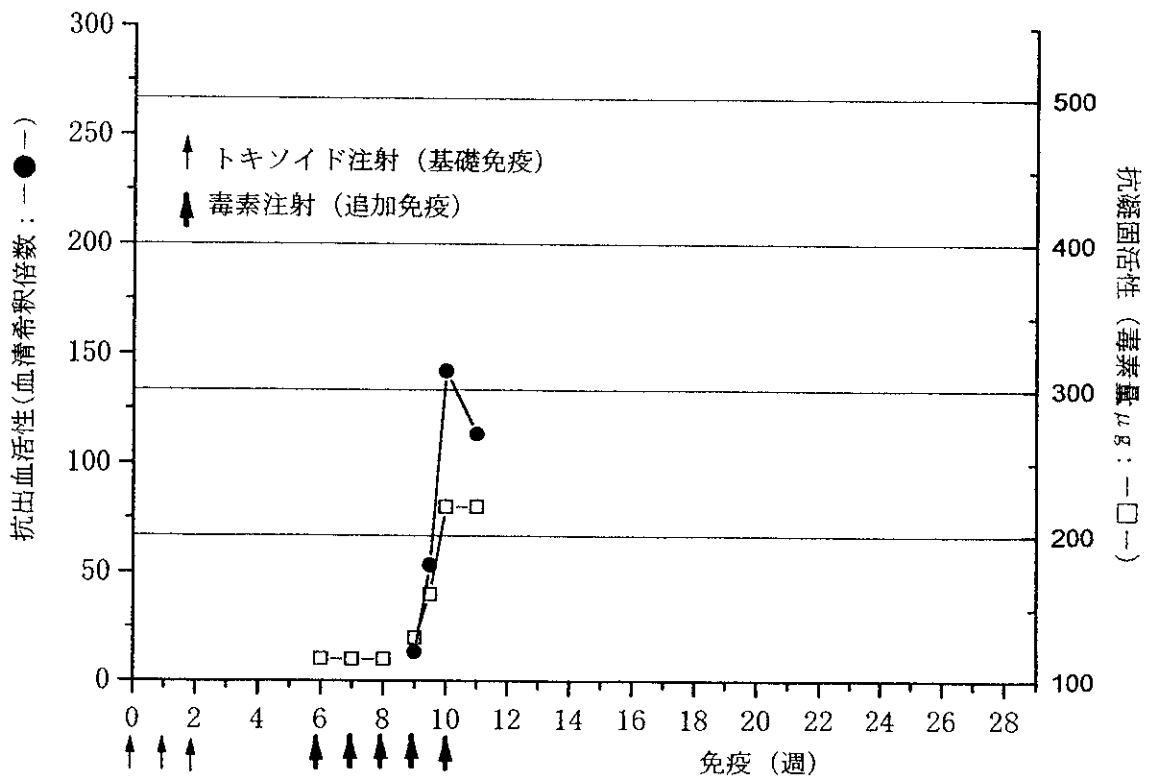


図 2-A

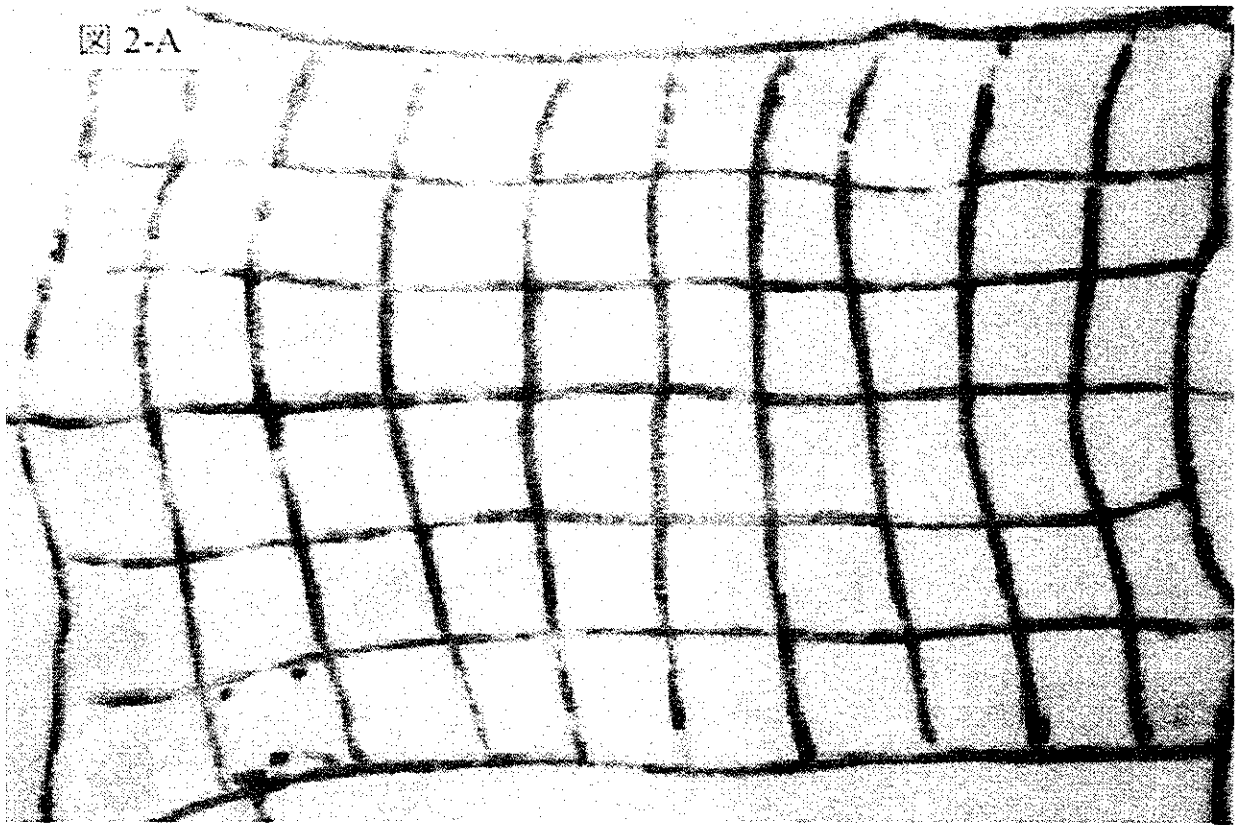
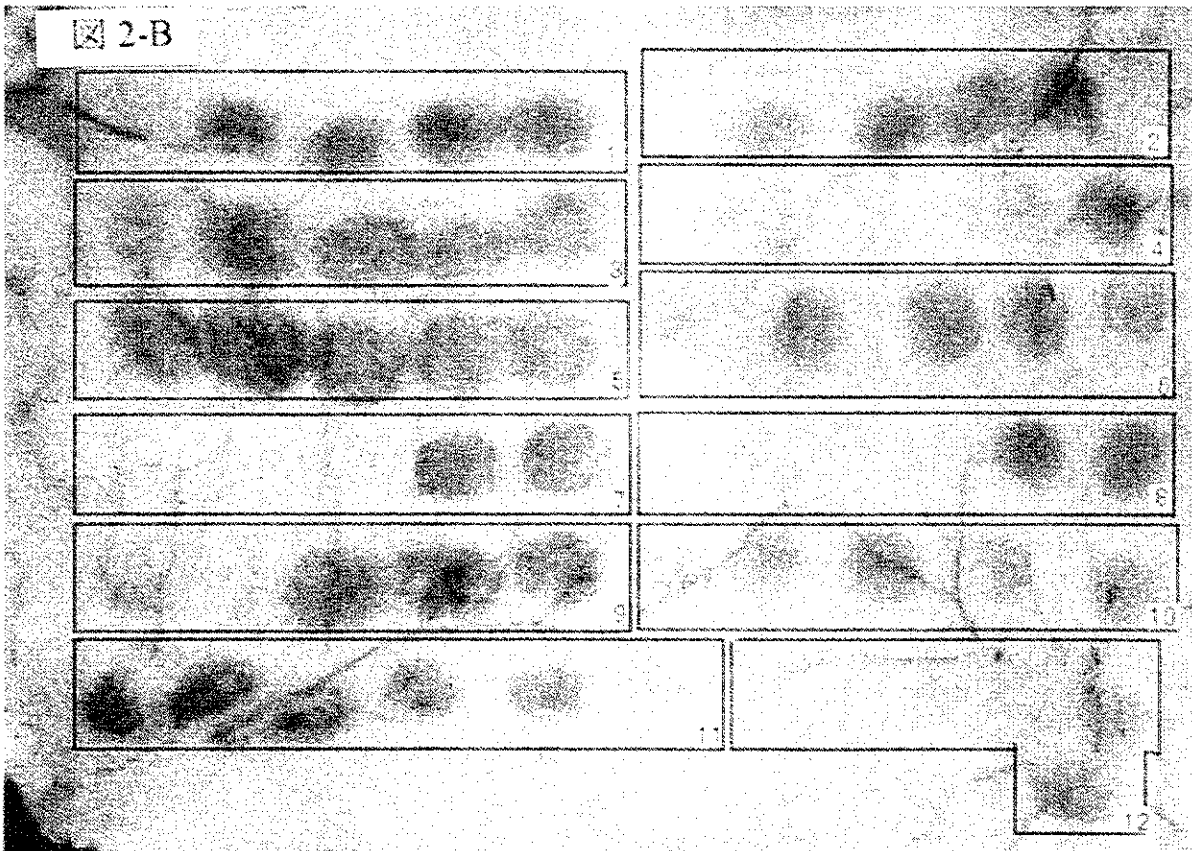


図 2-B



ヤマカガシ毒素-抗毒素ウサギ皮内試験成績

- | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1: 日本まむし抗毒素 3x 9x 27x 81x 270x | 2: 台湾ハブ抗毒素 3x 9x 27x 81x 270x |
| 3: Lip-Td. 基礎3回注射後4週 10x 30x 90x 270x 810x | 4: 中国まむし抗毒素 3x 9x 27x 81x 270x |
| 5: Lip-Td. 免疫前 希釈は3 | 6: Lip-Td. 基礎2回注射後1週 希釈は3 |
| 7: For-Td. 毒素10mg注射後1週 希釈は3 | 8: For-Td. 毒素20mg注射後1週 希釈は3 |
| 9: For-Td. 基礎2回注射後4週 希釈は3 | 10: For-Td. 基礎2回注射後7週 希釈は3 |
| 11: 毒素対照 2x 4x 8x 16x 32x 64x | 12: ヤギ免疫血清Lot.3 30x 90x 270x 810x 2430x |

ヤマカガシ毒素と治療に関する主な文献

1. 無毒といわれている「やまかがし」咬傷により惹起された脱繊維素症候群の1例、山形病医誌、3:159-163,1969
2. 蛇咬傷による血管内凝固症候群の1症例のICUにおける治療と管理、塩飽善友、平川方久他、麻酔、XXII : 1422-1431,1973
3. ヤマカガシの毒性について、Goris, R. C. 爬虫両棲類学雑誌、5: 63, 1974
4. やまかがし咬傷後の血液凝固障害の1例、河野弘道、沢井芳男、The snake, 7:38-39, 1975
5. 蛇咬傷により惹起された血管内凝固症候群の血液透析治療経験の1例、大藪靖彦、日腎誌、XVIII : 215,1976
6. ヤマカガシ蛇毒に関する凝血学的検討、菅井浩二、森和夫、阿久津保之他、臨血、25:509,1984
7. Studies of the pathogenesis of envenomation by the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, *RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS*(BOIE). 1.Study on the toxicity of the venom. Sakai, A., Honma M., and Sawai, Y. The SNAKE 15, 7-13. 1983
8. 蛇咬傷(ヤマカガシ)により著明なDefibrination Syndromeを示し、後にDICの所見を示した一症例、森和夫、比佐静枝他、臨床血液、256-262,1983
9. Studies of the pathogenesis of envenomation by the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, *RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS*(BOIE). 2.Immunogenicity of the venom. Sakai, A., and Sawai, Y. The SNAKE 16, 21-26. 1984
10. A successful trial of Yamakagashi antivenom. Wakamatsu,T., Kawamura Y., and Sawai, Y. The SNAKE 18, 4-5, 1986
11. Studies of the pathogenesis of envenomation by the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, *RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS*(BOIE). 3.Preparation of anti-yamakagashi antivenom. Kawamura, Y., Sakai, A., and Sawai, Y. The SNAKE 18, 1-3. 1986
12. Fatal bite of the Yamakagashi (*RHABDOPHIS TIGRINUS*). Ogawa, H and Sawai, Y. The SNAKE 18, 53-54. 1986
13. DICを惹起したヤマカガシ咬症例 ―本邦最初のヤマカガシ抗毒素使用例― 若松大、是枝誠一郎、日本医事新報 3240:32-34, 1986
14. ヤマカガシ咬症の臨床 福島秀雄 鹿児島県内科医会報 64-85, 1986
15. Study on the effectiveness of the Yamakagashi (*RHABDOPHIS TIGRINUS*) antivenom. Kikuchi, H., Takamura, T., Ishii, M., Ichihara, T., Kawamura. Y., and Sawai, Y. The SNAKE 21, 95-98. 1987

16. ヤカカガシドウゲルノイ腺毒抗毒素血清の試作 The SNAKE 20, 1-8. 1988
17. A prothrombin activator found in *RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS* (Yamakagashi snake) venom. Takashi, M., Matsumoto, H., and Iwanaga S. Hemostasis and Animal Venoms. Edited by Hubert Porkle and Francis S. Markland, Jr 1988
18. A case of severe Yamakagashi (*RHABDOPHIS TIGRINUS*) bite treated by antivenom. Nomura. T., Nagata. T., Kawamura. Y., and Sawai, Y. The SNAKE 21, 85-86. 1989
19. DIC をきたしたヤマカガシ咬症の 1 例、高村淑恵、菊池英、救急医学 13(1):105-108,1989
20. Study of the pathogenesis of envenomation by the Japanese colubrid snake, Yamakagashi, *RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS*. 4.Hematological and histological studies. Sakai, A., Hatsuse, M., and Sawai, Y. The SNAKE 22, 11-19. 1990
21. Study of the preparation of anti-Yamakagashi (*RHABDOPHIS TIGRINUS*) rabbit and goat antivenom. Kawamura, Y., Sawai, Y., Toriba, M., Hokama, Y., Sakai, A., Kouda, T., Kondo, T., Watanabe, M., Nozaki, M., and Tomihara, Y. The SNAKE 4-8 1989
22. Defibrination syndrome を呈したヤマカガシ咬症の 1 例、松田貴司、奈良井栄、飯塚幹夫、鳥取医誌、18:182-187,1990
23. A case of defibrination syndrome due to Japanese colubrid snake, Yamakagashi, (*RHABDOPHIS TIGRINUS TIGRINUS*) bite, treated with antivenom. Akimoto, R., Watanabe, Y., Sakai, A., Kawamura, Y., and Sawai, Y. The SNAKE 36-39,1991
24. 巨大ヤマカガシ咬傷による DIC の 1 症例、中村広繁、腹陽一他、外科 53(3):314-316,1991
25. ヤマカガシ咬症 堺淳 救急医学, 17:45-47, 1993
26. ヤマカガシ咬症により DIC と急性腎不全をきたした分裂病の 1 例、若山聰雄、佐藤利昭、古家寛司、加藤譲、内科:78(2)379-381,1996-8