

表1. 各クローン培養上清の中和活性

clone No	6 h	8 h	10 h	20 h	clone No	6 h	8 h	10 h	20 h
1-3	+++	d			6-3	++	+++	+++	d
1-6	++	d			6-4	++	+++	d	
1-7	d				7-2	++	d		
1-8	++	+++	+++	d	7-3	+++	d		
1-9	++	+++	d		8-1	d			
1-10	++	d			8-2	++	d		
2-2	++	++	++	d	9-1	+++	d		
2-3	+++	+++	+++	d	9-2	++	d		
2-4	-	-	-	-	9-3	++	+++	d	
2-5	-	-	-	-	9-4	-	-	-	-
3-1	++	+++	d		A2	+	d		
3-2	+	d			A3	+	d		
3-3	+	+	d		B1	-	++	++	d
4-1	+	++	d		B2	d			
4-2	+	+++	+++	d	C6	+++	d		
4-3	+	+	+	d	E2	d			
5-1	++	+++	+++	d	E7	+	+	d	
5-2	++	+++	+++	d	G9	++	++	d	
6-2	++	+++	+++	d	P.C.	++	d		

Clone No. 1-8 2-2 2-3 2-4 2-5 4-2 4-3 5-1 5-2 6-2 6-3 9-4 B-1 PC

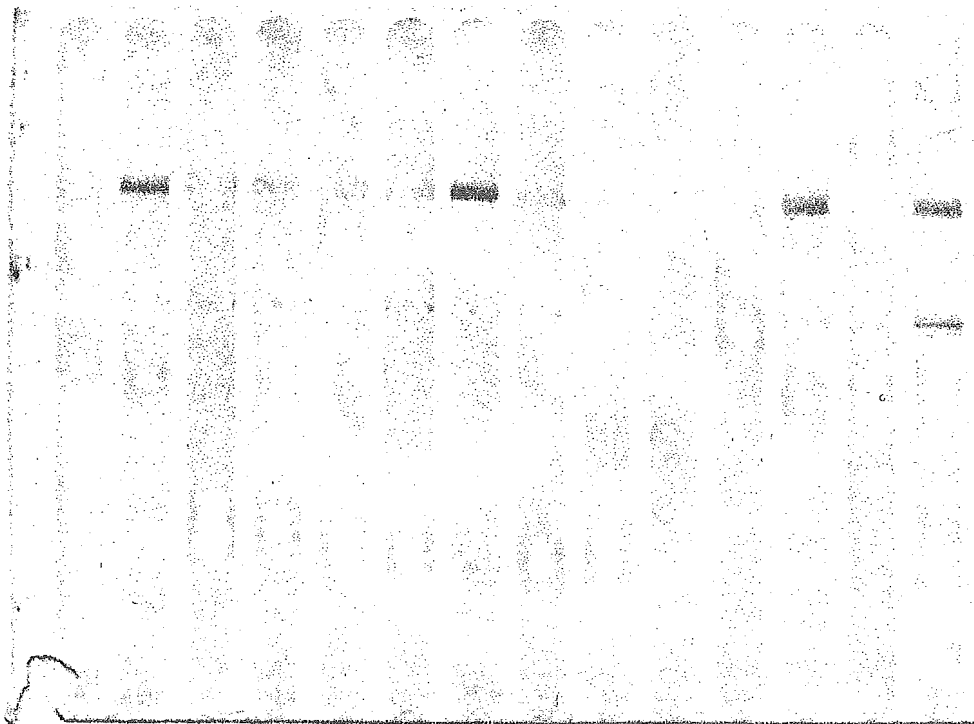


図1. イムノブロッティングによる mAb のNTおよび Fragment への反応性

表2. マウス-ヒトキメラ抗体作成用ハイブリドーマ産生単クローン抗体の性状

Clone No.	ELISA	NT	Blotting	Subclass
2-2	0.605	++	+(H)	G2a
2-4	1.864	-	-	
2-5	0.628	-	-	
4-3	1.270	+	+(H)	G2a
9-4	3.067	-	+(H)	G2b
B-1	0.881	++	-	

## 厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

抗毒素製剤の効率的製造方法の開発に関する研究（15200901）

### 分担研究報告

「抗ボツリヌス神経毒素ヒト型モノクローナル抗体の作製」

分担研究者 向本雅郁 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科  
協力研究者 小崎俊司 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科

要旨：ボツリヌス中毒の治療用ウマ抗毒素に代わる高力価で安全性の高い組換えヒト型モノクローナル抗体を作成するため、ボツリヌストキソイド（4価；A, B, E, F型）を抗原としてボツリヌス毒素の研究従事者を対象に免疫を行った。そこから得られたリンパ球をヒト・マウスヘテロミエロマと細胞融合することによりヒト型モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを樹立した。A型毒素に対して中和活性を有する抗体を産生するハイブリドーマを3クローン得た。これらのうち2クロンの組み合わせによりA型毒素を完全中和した。したがって、これら3クローンをヒト型組換え抗体の可変領域部分を担うハイブリドーマの候補とした。

#### A. 研究の目的

細菌毒素性疾患に対する防疫対策にはトキソイドによるワクチン接種が通常用いられているが、稀な疾患にはウマ抗毒素で対応しているのが実状である。ボツリヌス中毒は典型的な毒素性疾患であり、我が国ではE型菌による中毒が北海道、東北地方を中心に報告されている。しかしながら、輸入食品・原材料の増加に伴い我が国でこれまで事例がないA、B型による症例が多く発生し、また抗毒素治療の適用が困難な乳児ボツリヌス症の増加も認められるようになってきて

いる。これまで毒素性疾患に対応したヒト型モノクローナル抗体の作成は破傷風毒素を対象として試みられているが、ボツリヌス毒素に対しては全くなく、今日の発生状況から勘案して、より安全な抗毒素製剤を確保する点で重要な課題と考えられる。

ボツリヌス菌は食品内（食餌性ボツリヌス症）あるいは腸管内（乳児ボツリヌス症）で芽胞が発芽・増殖する際、極めて毒性の高い毒素を産生し致死性の高い弛緩性麻痺を引き起こす。これまで、ボツリヌス毒素研究従事者に対する保護を目的としてトキソイド

ワクチン（破傷風トキソイドに準拠した方法で力価、安全性を確認）を作成し、10数年にわたって使用してきた。本研究では、これらワクチン接種者をドナーとしてリンパ球を採取し、ヒト/マウスキメラハイブリドーマと細胞融合することにより得られたヒト型モノクローナル産生細胞を樹立し、高い中和抗体産生細胞の持つIgG重鎖および軽鎖の可変領域のクローニングを行い、最終的に組換え抗体の発現系を確立する。このようにして馬抗血清に代わる、副作用の少ない、より安全な抗毒素としてヒトに投与できる抗ボツリヌスヒト免疫グロブリン製剤を開発することを目的とする。

## B. 研究方法

(1) 抗ボツリヌス毒素ヒト型モノクローナル抗体産生ハイブリドーマの作成

a) ボツリヌストキソイドの免疫  
4価(A、B、E、F型)のボツリヌストキソイドを1カ月間隔で3~5回筋肉内に接種した。

b) ヒトリンパ球の調整  
ドナーより最終免疫7~10日後にヘパリン加末梢血(15ml)を採取した。E-RDF培地(GIBCO)で2倍に希釈した後、Ficoll Hypaque上に重層し1,500rpm 30min比重遠心を行った。中間層に存在するリンパ球を回収し、E-RDF培地で2回洗浄後、細胞数を計測し細胞融合用リンパ球として用いた。

c) 細胞融合

細胞融合はマウスモノクローナル抗体作製において一般的に行われている方法を用いた。なお、親細胞はヒト/マウスのヘテロミエローマであるRF-S1株を用いた。

採取したリンパ球とRF-S1を2:1の比率で混合した後、1000rpm10min遠心し上清を除去した。50%ポリエチレングリコールを1ml加え、続いてE-RDF培地を10ml加えた。遠心後、親細胞が $2 \times 10^5$ /mlになるように15%FCS/E-RDF培地に細胞を懸濁した後、96穴プレートに100 $\mu$ lずつ分注した。翌日、100 $\mu$ lのHAT培地を加えた。1週間後、HAT培地で半量(100 $\mu$ l)培地交換を行った。2週間後、コロニーを形成したウェルの培地を回収し(100 $\mu$ l)、スクリーニングを行った。

e) スクリーニング

スクリーニングは、ボツリヌス神経毒素(A、B型各5 $\mu$ g/ml)をコートしたプレートを用い、常法に従いELISA法により行った。対照にはリンパ球を採取したドナーの血清(1:5000)を用いた。

f) クローニング

クローニングは限界希釈法により行い、培地は15%FCS/E-RDF/5%Briclone/HT培地を用いた。

(2) 中和試験

ボツリヌス毒素(200ipLD<sub>50</sub>/ml)とハイブリドーマ培養上清を等量混合し、室温で30分反応させた後、マウスの腹腔内へ0.5ml接種した。毒素を培地

のみと混合したサンプルをコントロールとし、コントロールが死亡した時点における、試験群の臨床症状をスコアで示した。

### (3) イムノブロットニング

7.5%ゲルにA型精製毒素を2ME処理後1レーンあたり0.2 $\mu$ gアプライし、SDS-PAGEを行った。泳動蛋白をニトロセルロース膜に転写した後、ハイブリドーマ培養上清でImmunoblottingを行った。2次抗体は、ペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgGヤギ抗体(1:3000)、発色基質は4-chloro-1-naphtolを用いた。

### (倫理面への配慮)

## C. 研究結果

(1) トキソイド免疫後の血清中抗ボツリヌス毒素ELISA抗体価と中和力価

最終免疫後、採取したドナーの血清におけるAおよびB型毒素におけるELISA抗体価および中和力価は表1に示した。4名のドナーいずれにおいても、抗体価および中和力価はB型よりA型に対して高値を示した。

(2) ハイブリドーマ産生抗体の毒素中和能

ELISAによるスクリーニングの結果、A型あるいはB型に対する抗体の産生が認められたクローン全てに対して毒素中和試験を行ったところA型毒素に対して中和活性を持つクローンが3クローン得られた(表2)。一方、B型およびA、B両方を認識する抗体産生クローンにおいては中和活

性を持つクローンは見られなかった。

A型毒素に対して中和活性のある3クローンの抗体についてイムノブロットニングによる毒素との反応性を検討したところ3クローン(A-4D8, B-3H5, D-2H3)の抗体はすべて重鎖、軽鎖のいずれとも反応しなかった。一方、A、B型両方を認識する抗体産生ハイブリドーマ(A-2G3, D-14B11, D-2F6)においてはいずれも重鎖と反応した(図1)。

中和能を持つ3クローンの抗体を混合し、毒素中和活性について単独の場合と比較した(表3)。A-4D8とB-3H5およびA-4D8とD-3H3の組み合わせにおいて、単独の場合と比較して中和活性の上昇が見られた。特にA-4D8とB-3H5の組み合わせにおいては毒素を完全中和した。3種類全てを混合した場合、毒素中和活性の低下が見られた。

## D. 考察

A型において得られた3クローンは、その程度に差はあるがいずれもA型ボツリヌス毒素を中和する抗体を産生していた。これら3クローンは単独では毒素を完全中和するまでには至らなかったが、2種類を混合した時、毒素を完全中和した。このことから、2種類のクローン(A-4D8とB-3H5)は毒素の中和に関連する異なる抗原決定基を認識することにより強力に、毒素活性を阻害したと考えられる。したがって、より治療効果の高いヒト型抗毒素製剤を作成するためには2種類以上の抗体を混合することも考慮に

入れる必要がある。

今回用いた実験系において、1回目のスクリーニングではA、B型とも抗体陽性クローンを多数得たが、2回目のスクリーニングではその数が極端に減少した。親細胞として用いたヒト/マウスヘテロミエローマであるRF-S1は、他のヒトミエローマ細胞と比較して抗体産生能は高い反面、ヒト抗体特に入鎖遺伝子の脱落が起こることが報告されている。ヒト抗体の多くは軽鎖が入鎖であることから、今回のクローニングによる抗体産生クローンの減少は入鎖遺伝子の脱落によるのかもしれない。しかしながら、他のミエローマを用いた場合、RF-S1に比べ抗体産生能が低く、その結果、中和活性を有する抗体産生細胞の出現が低くなることからRF-S1は現時点では親細胞としては最良のものであると思われる。効率的に組換え抗体の可変領域遺伝子を得るためには、細胞融合後早い段階でのハイブリドーマを用いることが必要であるかもしれない。

抗毒素製剤に用いる抗体の評価を行うためには、その抗体が認識する抗原決定基を同定する必要がある。今回得られた3クローンはいずれもイムノブロットィングで検出できなかったことから抗原決定基の解析は困難であると思われる。

来年度は、ドナーを増やし、ハイブリドーマより可変領域遺伝子をクローニングする時期を検討し、より中和活性の高い抗体を作成する予定であ

る。

## E. 結論

ボツリヌストキソイドを免疫することによって得られた抗A型神経毒素ヒト型モノクローナル抗体のうち3クローンが毒素を中和した。今後、これらのクローンよりFab遺伝子をクローニングし、組換え抗体を作製していく予定である。

## F. 健康危機情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ihara H, Kohda T, Morimoto F, Tsukamoto K, Karasawa T, Nakamura S, Mukamoto M, and Kozaki S (2003) Sequence of the gene for Clostridium Botulinum type B neurotoxin associated with infant botulism, expression of the C-terminal half of heavy chain and its binding activity. BBA-Gene Structure and Expression. 1625:19-26.

### 2. 学会発表

Kohda T, Ihara H, Seto Y, Mukamoto M, and Kozaki S (2003) Mutational analysis of binding site for receptor recognition domain of Clostridium botulinum type B neurotoxin. 11<sup>th</sup> European Conference on Bacterial Protein Toxin, Czech Republic

Tsukamoto K, Takeuchi K, Kohda T,

Mukamoto M, Kozaki S (2003)  
Detection of a putative protein  
toxin for Clostridium botulinum  
type D neurotoxin. 11<sup>th</sup> European  
Conference on Bacterial Protein  
Toxin, Czech Republic

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

#### 提言

最も安全性の高い抗毒素製剤は、ヒト抗体である。ヒト型モノクローナル抗体を作成し、その可変領域を鋳型に組換え抗体を作成することにより、高中和力価のヒト抗体を安定供給することが可能である。

#### 文献

表 1. トキソイド免疫後の血清中 ELISA 抗体価と中和力価

Volunteers	Type A		Type B	
	ELISA(log2)	Neutralization(IU/ml)	ELISA(log2)	Neutralization(IU/ml)
A (5)*	15	0.7	14	0.2
B (3)	12	0.2	10	<0.05
C (3)	15	0.4	14	<0.1
D (3)	11	2.3	10	0.6

\* ( ) 免疫回数

表 2. ハイブリドーマ培養上清中の ELISA 抗体価と毒素中和能

Clone	ELISA (OD)	NT	Clone	ELISA (OD)	NT
Type A			Type B		
A-4D8	0.234	+*	B-2C4	0.251	d
A-9F3	0.225	d	B-3F8	0.156	d
B-1F7	0.261	d	C-1D9	0.159	d
B-3A9	0.204	d	C-2C11	0.192	d
B-3H5	0.223	+	C-3A12	0.172	d
C-2C5	0.421	d	C-3C8	0.128	d
C-3G8	0.436	d	D-6F9	0.331	d
C-5H4	0.318	d	Type A&B		
D-2B2	0.949	d	A-2G3	A:3.048	d
D-2H3	0.344	+++		B:1.852	d
D-6D6	0.353	d	D-2F6	A:0.754	d
				B:0.394	d
			D-14B11	A:0.394	d
				B:0.201	d

\* 死亡 ; d、症状の程度 ; +++>++>+、無症状 ; -



A- B- D- A- D- D- N. C. P. C. P. C.  
 4D8 3H5 2H3 2G3 14B11 2F6 X100 X500 X100

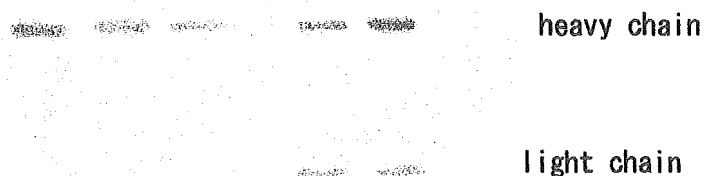


図1. ハイブリドーマ培養上清を用いた immunoblotting

表3. 2種類以上のモノクローナル抗体を混合した場合の毒素中和能

Clone	Exp. 1	Exp. 2
A-4D8 (250 ug/ml) *	++	+
B-3H5 (250 ug/ml)	++	++
D-3H3 (250 ug/ml)	+++	+++
A-4D8+B-3H5 (125 ug/ml)	-	-
A-4D8+D-3H3 (125 ug/ml)	+	++
B-3H5+D-3H3 (125 ug/ml)	+++	++
A+B+D (80 ug/ml)	d	d
Human IgG (250 ug/ml)	d	d

\* 各クローンごとの抗体の蛋白量

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

分担研究報告書

モノクローナル抗体を用いた医薬品の安全性評価に関する研究

分担研究者 佐々木次雄 (国立感染症研究所細菌第二部第二室長)

**研究要旨：**ウマを免疫して製造される抗毒素製剤は、異種蛋白であるウマの免疫グロブリンを多量に投与するだけに被接種者はアナフィラキシー反応を引き起こす確率が高い。そこで、抗毒素製剤の効率的製造方法の開発に関する研究の一環として、特異性が高いモノクローナル抗体に置き換えることを前提にモノクローナル製剤を含むバイテク製剤の安全性確保に関する国内外の規制動向について調べた。

**A. 研究目的**

モノクローナル抗体を含むバイテク製剤のウイルスに対する安全性評価基準としては、ICH/Q5A で作成した「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について」、医薬審第 329 号(平成 12 年 2 月 22 日)がある。日米欧規制当局は、ウイルス混入の恐れがあるバイテク製剤には ICH/Q5A ガイドラインをベースにしたウイルスバリデーションを求めているが、使用ウイルスの種類、数、工程評価は必ずしも三極で同じではない。EU 及び米国におけるバイテク製剤のウイルスバリデーションの動向について規制当局者の講演内容や関係資料等を参考に調べた。

**B. 研究方法**

欧米の規制当局 (EU では EMEA、米国では FDA) より発行されている各種ガイドラインやバイテク製剤の安全性に関する国際フォーラム等における規制当局者の講演内容を参考資料とした。

**C. 研究結果**

1) 日本における規制

今回の薬事法改正の主なポイントとして 4 点挙げられている。1 点目は医療機器の安全対策の抜本的見直し、2 点目は生物由来製品の安全性の確保、3 点目は市販後調査の充実と業許可制度の見直し、4 点目は承認審査体制の見直しである。第 2 点目の「生物由来製品の安全性の確保」では、現在知られているリスク又は予測しうる

リスクについてはその影響を最小限に抑えること、現在予測できない未知のリスクに対しては、リスクの発生に対してのシミュレーションを行い、その結果をもとにリスク管理を行っていくこととされている。バイテク製剤のウイルス汚染に関する安全性については、ICH/Q5A で作成した「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について」、医薬審第329号（平成12年2月22日）に示されており、これを補足するものとして「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」、医薬審第873号（平成12年7月14日）、「生物由来原料基準」、厚生労働省告示第210号（平成15年5月20日）、日局参考情報「生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件」等がある。

## 2) 欧州における規制

モノクローナル抗体や組み換えタンパク等はバイオ医薬品として扱われている。EU加盟国（現在の加盟国15ヶ国、2004年5月からは25ヶ国）ではバイオ医薬品の申請・許可は、ロンドンにある EMEA（The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁）で行っている。EUにおいて1995~2003年に審査・承認されたバイオ製品71品目のベクターは、大腸菌22例、酵母菌13例、ハムスター由来CHO細胞23例、他の哺乳動物9例、ヒ

ト細胞4例であった（表1）。ウイルス安全性上問題ない大腸菌と酵母を除いた29品目のウイルスバリデーションの実態について示す。EMEAではウイルスバリデーションに4種類以上のモデルウイルスを使用することを推奨していることもあり（日本や米国では3種類以上）、16例が4種類、7例が5種類であったが、3種類だけの場合も3例あったことは製品の種類や製造工程によっては必ずしも4種類を必要としないのかも知れない（図1）。また、ウイルスバリデーションに用いられたウイルスの種類を表2に示す。ウイルスの不活化・除去工程としては、原理の違う方法を二つ以上組み合わせることになっている。29品目中19品目でウイルスろ過工程が組み込まれ、不活化工程としてはSD（solvent/detergent）法が2品目、Triton X-100処理が1品目、低pH処理が10品目あった。組換え製剤のベクターとしてChinese Hamster Ovary（CHO）を使用することが多い。CHO細胞は、A型及びC型レトロウイルス用粒子を産生し、免疫抑制状態のネズミに腫瘍を作ることが知られている。感染性のレトロウイルスを産生しているという報告はないが、安全性を保証するデータもないので注意を要する。CHO細胞が同じでも製造後の細胞のレトロウイルス様粒子の産生量に100倍の差があることより、微妙な細胞培養の違いがレトロウイルス様粒子の産生量に影響を及ぼしているようである。CHO細胞培養液中には $10^9$ /ml以上

のC型粒子が存在することより、産業界ではCHO細胞を用いて作られるバイテク製剤のウイルスバリデーションにおいて、レトロウイルスのLRV (Log reduction value)を12~15に設定しているところもある。

### 3) 米国FDAの規制

海外展開を志向するグローバル企業にとっての第一の関心事は、数多くあるウイルスの安全性ガイドラインのうち、どれを採用してバリデーションデータを出すかである。産業界の認識として、現時点ではICH/Q5A/Q5Dが基本であり、そのICHを補完する形で例えば米国ではモノクローナル抗体製造に関するガイドラインとして、CBER/Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use (1997)がある。本ガイドラインは大変よく書かれており、モノクローナル抗体をヒトに使用する際には参考になる。例えば、モノクローナル抗体産生用細胞に求められる品質(表3)やモノクローナル抗体を製品として出荷する際に必要な試験項目(表4)を定めている。米国FDAがこれまでに認可したモノクローナル抗体の診断用及び治療用をまとめると表5~6によるになる。

### D. 考察

モノクローナル抗体を含むバイテク製剤の場合、製造者にとってウイルスバリデーションが最大のネックになっている。チャレンジ試験に用いる

モデルウイルスの維持管理とその評価系の確立である。そのため、国内企業の多くが外国の受託機関に依頼しているのが現実である。国内でもウイルスバリデーション受託機関ができてつつあるが、その経験、能力はまだ外国の比ではないと聞いている。しかし、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について(医薬審第329号)」をはじめ、幾つかの指針が発行されているので、企業としては対応しやすい。

### E. 結論

ウマ抗毒素に代り、特異性の高い抗体を産生するモノクローナル抗体産生ハイブリドーマを確立したら、種々の手法を用いてヒト型キメラ抗体を作製し、それを製品化することになる。その際、欧米の規制当局が求めるウイルスの安全性バリデーションに必要な要件が整理できた。実製造をスケールダウンし、ウイルスバリデーション実施に必要な情報についても引き続き調べていきたい。

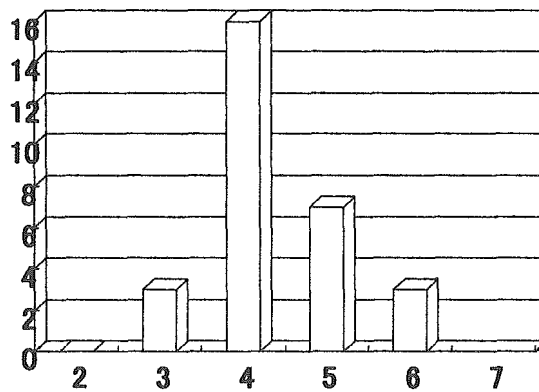
### F. 研究発表

なし

表1. EUで認可されたバイテク製剤  
1995～2003年、71品目

宿主細胞	製品数
大腸菌	22
酵母菌	13
CHO細胞	23
その他の哺乳類細胞	9
ヒト細胞	4

図1. ウイルスバリデーションに使用した  
モデルウイルスの数



## 表2. EUで使用したモデルウイルス

ウイルス	ウイルス名	使用数
齧歯類レトロウイルス		29/29
被膜 DNA ウイルス	PRV	15/29
	HSV	15/29
被膜RNA ウイルス	PI3	5/29
	BVDV	4/29
非被膜ウイルス	Reo3	16/29
	SV40	13/29
	Polio	10/29
	MVM	11/29
	Parvovirus	3/29

## 表3. 抗体製造用細胞の品質管理

試験	MCB	WCB	EPC
無菌試験	+	+	+
マイコプラズマ試験	+	+	+
ウイルス否定試験	+	—	—
外来性ウイルス	+	—	+
細胞種特異ウイルス	+	+	+
レトロウイルス			

MCB : マスター・セル・バンク (Master Cell Bank)

WCB : ワーキング・セル・バンク (Working Cell Bank)

EPC : 最終製造細胞 (end-of-production cells)

### 表4. ロットの安全性確認試験

試 験	未精製 バルク	精製 バルク	最終製品
無菌試験	+	+	+
マイコプラズマ試験	+	—	—
ウイルス否定試験	+	—	—
外来性ウイルス	+	—	—
細胞種特異ウイルス	+	—	—
レトロウイルス	—	+	—
ポリ核酸	—	—	+
エンドトキシン			

### 表5. 診断用モノクロー抗体

製造所	商品名	モノクロ タイプ	使用目的	承認年
Organon Teknika	Humaspect	Mab	大腸ガン	1998
Cytogen	Oncoscint CR/OV	Mab	大腸ガン	1992
Immunomedics	CEA-scan	Fab	大腸ガン	1996
Immunomedics	Leukoscan	Fab	骨髄炎	1997
Centocor	MyoScrit	Fab	心筋梗塞	1996
Boehringer Ingelheim	Verluma	Fab	肺ガン	1996
Cytogen	Prostascirt	Mab	前立腺ガン	1996

## 表6. 治療用モノクロー抗体

製造所	商品名	モノクロータイプ	使用目的	宿主細胞	承認年	2000年出荷額 (\$Mil)
Millenium/Beylex	Campath	ヒト型	白血病	CHO細胞	2001.05	0
Genetech/Roche	Herceptin	ヒト型	リンパ腫	CHO細胞	1998.09	320
Wyeth	Mylotarg	ヒト型	白血病	BHK細胞	2000.04	20
AHP/C.M./Abbott	Synagis	ヒト型	RSV感染症	CHO細胞	1996.01	427
Roche/PDL	Zenapax	ヒト型	臓器移植	CHO細胞	1997.1	24
Ortho Biotech/J&J	Orthoclone OKT3	マウス型	臓器移植	マウス腹水	1986.06	30
ID EC/Genetech	Zevalin	キメラ抗体	ガン	CHO細胞	2002.02	0
Immunex/AHP	Enbrel	Ab 融合型	関節炎	CHO細胞	2001.01	762
Centocor/Lily	ReoPro	キメラ抗体	敗血症	BHK細胞	1994.12	418
Centocor/J&J/Schering	Remicade	キメラ抗体	関節炎	BHK細胞	1998.08	371
Genetech/Roche/ID EC	Rituxan, Mabthera	キメラ抗体	リンパ腫	CHO細胞	1997.11	533
Biogen	Amevive	Ab 融合型	乾癬	CHO細胞	2003.01	0
Abbott/C.A.T.	Humira	ヒト型	関節炎	CHO細胞	2002.12	0
Novartis	Simulect	キメラ抗体	臓器移植	CHO細胞	1998.05	36

C.M., Celletech Medimmune C.A.T., Cambridge Antibody Techn



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

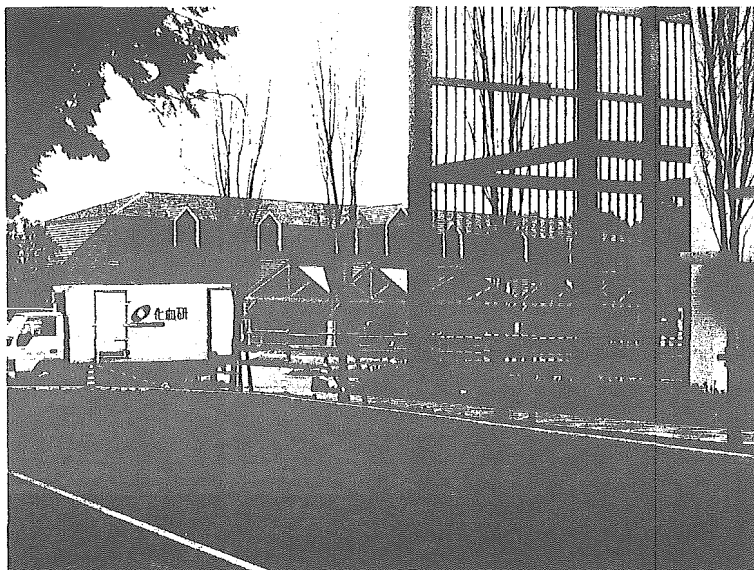
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kiyohito Nakai, Motohide Takahashi and Motowo Tomita	The equine antitoxins supply system for biological poisons in Japan.	Toxicon	42	561-562	2003
Ihara H, Kohda T, Morimoto F, Tsukamoto K, Karasawa T, Nakamura S, Mukamoto M, and Kozaki S	Sequence of the gene for Clostridium Botulinum type B neurotoxin associated with infant botulism, expression of the C-terminal half of heavy chain and its binding activity.	BBA-Gene Structure and Expression.	1625	19-26	2003
Akio Hatanaka, Atsunobu Tsunoda, Makoto Okamoto, Kenji Ooe, Akira Nakamura, Masashi Miyakoshi, Takako Komiya, and Motohide Takahashi	<i>Corynebacterium ulcerans</i> Diphtheria in Japan.	Emerging Infectious Diseases Journal	Vol. 9 No. 6	752-753	2003

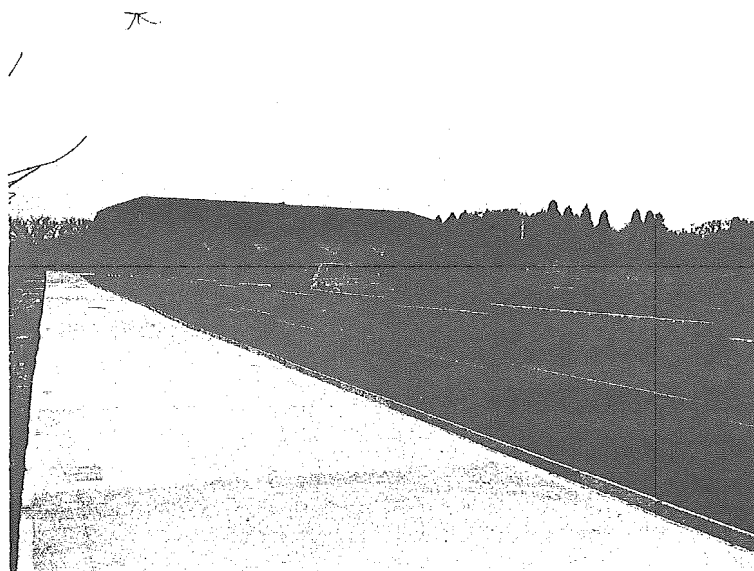
20031230

以降 P38—P49までは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
P37「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください

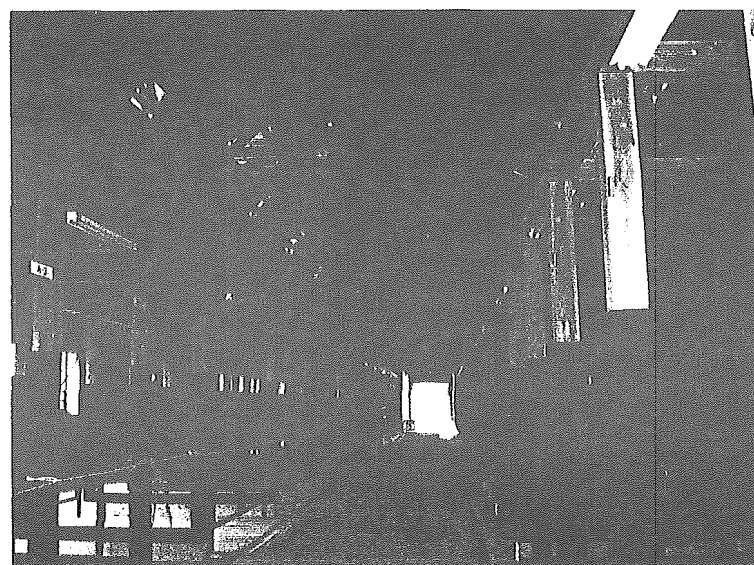
## (財) 化学及血清療法研究所 阿蘇支所の新設ウマ抗毒素製造施設



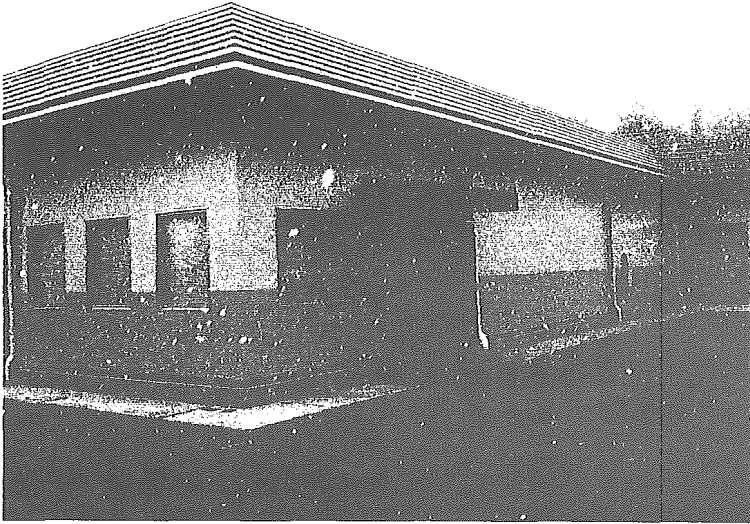
管理棟側から新築されたウマ管理棟を望む。施設は阿蘇国立公園に隣接するために、周囲の自然との調和に考慮した外観、色相となっている



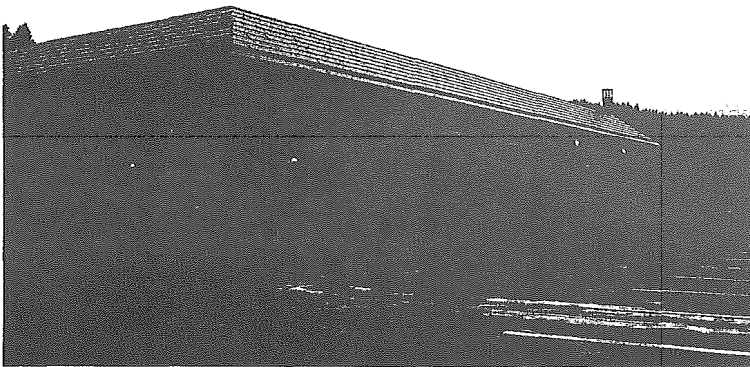
ウマの放牧場とウマ管理棟は、阿蘇支所の中央部に位置しており、ゆったりとした清潔なスペースでウマは管理されている。



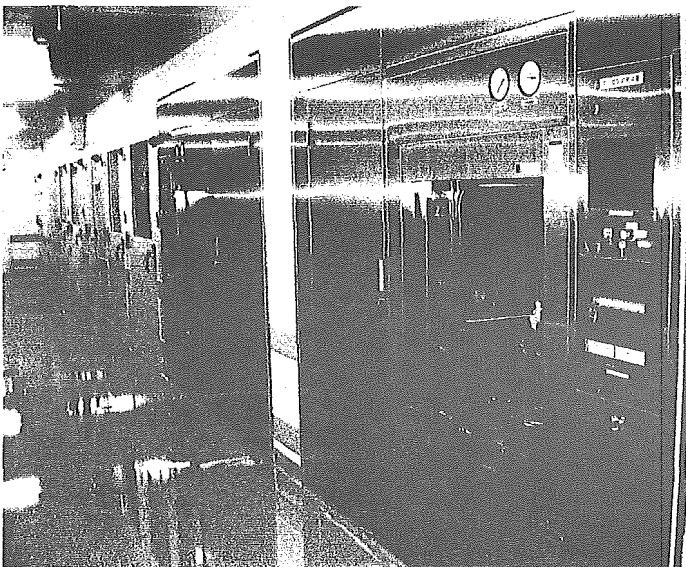
新設したウマ管理棟は左右の馬房で合計 40 頭のウマを管理できる。天井からも自然光が入り、通気性に配慮した設計となっている。



馬房に隣接するウマの採血および血清を処理する棟も改築された。



ウマ免疫用の抗原を調整する施設（T棟）では、菌培養、毒素精製および品質管理試験の作業がおこなわれる。T棟施設内への入退出は、IDカードで管理される。集中管理室で施設内は緊急対応が可能なように常時モニターしている。



中央の廊下を挟むように、培養室、毒素精製室および準備室等に区分されている。廊下側から培養室、精製室等の管理区域内へ使用器具類の搬出入は、両扉型の大型高圧蒸気滅菌器により処理される。