

厚生労働省科学研究補助金  
医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

分担研究報告書

抗毒素の力価定量法の検討と WHO ヘビ抗毒素ガイドラインの検証

研究分担者：山本明彦 細菌第二部

研究要旨

現在、抗毒素の力価定量法の検討課題として、実験動物を用いる抗破傷風人免疫グロブリンの力価定量法の改善を、3Rs のうちの Refinement の観点から行った。その結果、破傷風毒素抗破傷風人免疫グロブリン複合物を投与したマウスの観察日数の短縮が可能であることが明らかになった。また、今年度に抗毒素製剤のうちの蛇毒抗毒素に関して、WHO よりガイドラインの提示があったため、この点を日本及び台湾に関して調査し、現状を検証した。日本、台湾ともに GMP に即した管理は原材料の蛇にまで及んでいない。また、市販後の有効性と安全性の調査体制は、我が国においても国家主導の台湾のような体制を確立することが必要であると思われた。

A. 研究目的

破傷風は、嫌気性の土壌菌に起因する感染症で衛生状態の整わない開発途上国のような地域においては、毎年多くの感染が発生しその約 10%の死者を出している。特に紛争地域などでは多く発生している。先進国においても、免疫が切れる老年者が外傷を負いそれが土に汚染される場合に発生が見られ、我が国においても、年間 100 例前後の患者の発生をみている。破傷風の治療には多くの時間と経費を要し、抗破傷風人免疫グロブリン製剤は有効な薬剤として、毎年一定の生産が継続している。このような状況の中で、この製剤の力価

の保証は治療に必須である。そこで、本年の抗毒素の力価定量法の検討課題として、抗破傷風人免疫グロブリンの力価定量法の改善を行った。この力価測定法は、抗破傷風人免疫グロブリンの標準品と検体について 5 段階希釈して一定量の破傷風毒素と混合し、マウスに投与して 5 日間その生死を観察する方法である。このような動物実験の改善法としては、動物愛護の精神から通常 3Rs という視点からの改善法が用いられる。3Rs とは、Reduce (使用動物数の減少)、Replace (代替法への切り替え) 及び Refinement (実験手技の厳格化) の 3 つの R のことである。抗破傷風人免疫グロブリンの力価定量法は、

1群4匹を5群で20匹のマウスを用いているが、得られたマウスの生死の結果をプロビット法による統計処理をする必要があるために1群4匹5群は必要最小限といえる。また、抗毒素の中和活性を測定するためには、マウスを用いた測定法を用いる必要があり、破傷風毒素の中和試験法の *in vitro* の代替法が存在しないために、代替法への切り替えも難しい。そこで、今回の改善では、Refinementの観点から、マウスの観察期間の短縮を検討した。

#### B. 研究方法

抗破傷風人免疫グロブリンの力価測定のための、マウスの観察期間の短縮の可能性を確認する具体的な方法として、抗破傷風人免疫グロブリン50検体分の力価試験結果を集めた。その中から観察期間を4日、3日および2日と短縮した時の、標準品および検体それぞれのマウスの生死数から、プロビット法による統計処理を行って力価を算出し、通常行っている5日間の観察から算出された力価と比較した。算出された力価の比較には、対応する2つの力価を二元配置し、その相関曲線及び相関係数とその危険率を算出した。今回解析に用いた50検体分の力価試験値は、ヒト及びウマ由来の2種類の標準品を用いた試験値が含まれている。また、抗破傷風人免疫グロブリン製剤は、その剤形が乾燥、液状及びポリエチレングリコール処理と3種類存在し、5つの製造所により生産されている。このような分割できる群ごとに、観察期間を短縮して計算される力価を比較した。

#### C. 研究結果

標準品の違いについて比較した(図1, 2)。現行の5日間で算出される力価と4, 3, 2日では、4日間の力価では、1%以下の危険率で相関係数が0.97を示し、相関曲線の傾きも1と算出されるが、観察日数が短縮されるに従って、相関係数が0.7、相関曲線の傾きが0.56まで減少した。次に3種類の製剤の剤形の違いについて、同様な比較を試みた(表1)。この場合も4日間の力価では、1%以下の危険率で相関係数が0.91~0.99を示し、相関曲線の傾きも0.85~0.98と算出されるが、観察日数が短縮されるに従って、相関係数が0.37、相関曲線の傾きが0.28まで減少した。最後に製造所の違いによる力価の比較を行った(表2)。この場合も4日間の力価では、1%以下の危険率で相関係数が0.81~1を示し、相関曲線の傾きも0.83~1と算出されるが、観察日数が短縮されるに従って、相関係数が0.39、相関曲線の傾きが0.22まで減少した。

#### D. 考察

抗破傷風人免疫グロブリンの力価測定のための比較解析の結果、通常5日間のマウスの観察期間を4日まで短縮しても、抗破傷風人免疫グロブリンの力価定量試験の試験算出力価に有意差はなく、問題ないことが明らかとなった。

今回の抗毒素の力価試験法に関して、3RsのRefinementの観点から試験法の改善の検討を行った結果、標準品および検体を投与したマウスの観察期間を1日短縮することが可能であることが示唆され

た。この抗毒素の力価試験は、動物実験によらなければならないため使用動物の減数や代替法への切り替えはできないが、破傷風毒素を投与されたマウスの受ける苦痛を、試験の精度を落とさずに出来るだけ軽減することに、本研究によって成功した。この成果は、現在論文として発表するために雑誌に投稿中である。

#### E. 結論

現在、抗毒素の力価定量法の検討課題として、破傷風治療に必須の抗破傷風人免疫グロブリンの力価定量法の改善を、実験動物を用いた実験の検討法として用いられる3RsのうちのRefinementの観点から行った。その結果、破傷風毒素抗破傷風人免疫グロブリン複合物を投与したマウスの観察日数の1日短縮が可能であることが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

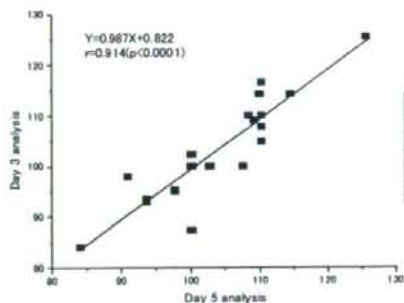
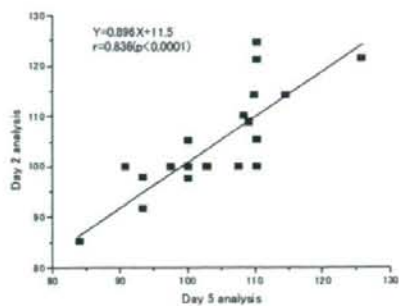
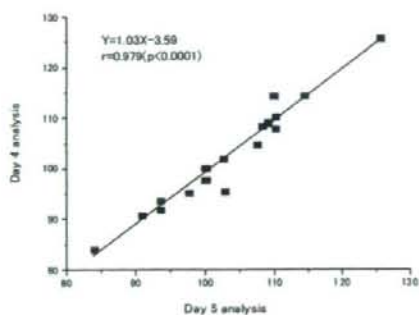
Akihiko Yamamoto\*, Masaaki, Iwaki, Takako Komiya, Tsuyoshi Kenri, Yoshichika Arakawa and Motohide Takahashi : Attempt to shorten the observation period of mice in the human anti-tetanus immunoglobulin potency test. JJID, in submission.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料1. 台湾調査資料 抗アマガサヘビ(雨傘蛇)及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤 使用説明書 和訳

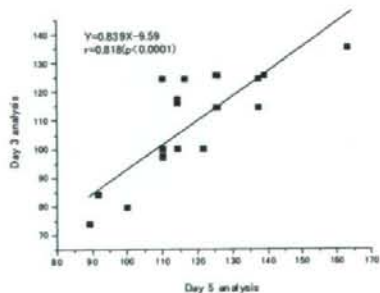
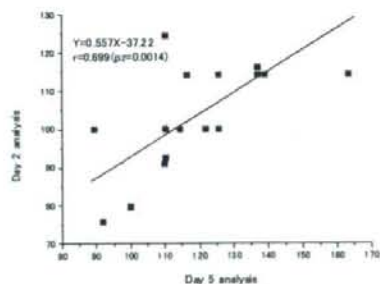
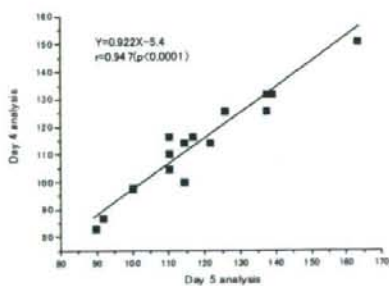
資料2. WHO ヘビ抗毒素ガイドラインの検証



ヒト由来標準品での統計数値

	5	4	3	2
傾き	1	1.03	0.987	0.896
相関係数	1	0.979	0.914	0.836
危険率		<0.0001	<0.0001	<0.0001

図 1. 観察日数減日によるヒト由来標準品を用いた力価計算への影響



ウマ由来標準品での統計数値

	5	4	3	2
傾き	1	0.922	0.839	0.557
相関係数	1	0.947	0.818	0.699
危険率		<0.0001	<0.0001	0.0014

図 2. 観察日数減日によるウマ由来標準品を用いた力価計算への影響

表1. 抗破傷風人免疫グロブリン製剤の剤形別の観察日数減日による力価計算への影響

抗破傷風ヒト免疫グロブリン製剤での統計数値				
	5	4	3	2
傾き	1	0.899	0.9	0.752
相関係数	1	0.958	0.853	0.708
危険率		<0.0001	<0.0001	0.003

乾燥抗破傷風ヒト免疫グロブリン製剤での統計数値				
	5	4	3	2
傾き	1	0.984	0.863	0.29
相関係数	1	0.911	0.757	0.373
危険率		<0.0001	<0.0001	0.09

ポリエチレングリコール処理抗破傷風ヒト免疫グロブリン				
	5	4	3	2
傾き	1	0.849	0.535	0.282
相関係数	1	0.991	0.851	0.648
危険率		<0.0001	0.0002	0.01

表2. 抗破傷風人免疫グロブリン製剤の製造所別の観察期間短縮の影響

A社での統計数値(29)				
	5	4	3	2
傾き	1	0.875	0.572	0.286
相関係数	1	0.987	0.793	0.518
危険率		<0.0001	<0.0001	0.01

B社での統計数値(10)				
	5	4	3	2
傾き	1	0.899	0.961	0.961
相関係数	1	0.946	0.841	0.841
危険率		<0.0001	0.0001	0.0001

C社での統計数値(5)				
	5	4	3	2
傾き	1	0.826	1.18	0.223
相関係数	1	0.816	0.88	0.387
危険率		0.03	0.01	0.39

D社での統計数値(3)				
	5	4	3	2
傾き	1	1	1	0.939
相関係数	1	1	1	0.999
危険率		<0.0001	<0.0001	0.0004

E社での統計数値(3)				
	5	4	3	2
傾き	1	1	1	0.754
相関係数	1	1	1	0.939
危険率		<0.0001	<0.0001	0.2

抗アマガサヘビ(雨傘蛇)及び台湾コブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤  
使用説明書 和訳

Antivenin of *B. mulicinctus* and *N. naja atra* Lyophilized  
(衛署菌疫製字第 000009 号)

本薬品は蛇毒免疫の馬由来の高力価血清を精製し、凍結乾燥を行った白色粉末である。溶解後薄い黄色の透明液体になる。本薬品は厳密な試験を経ており、その有効性及び安全性は明確となっている。また、本薬品は国家検定に合格しており、毒蛇咬傷の治療剤である。本剤の処方医師に限られる。

#### 使用方法

血清の選択：毒蛇咬傷時に蛇の種類が確定できれば、その蛇毒の特異的な抗蛇毒血清を注射する。

溶解方法：1本を希釈液 10ml で溶解する。本薬品は完全溶解後 2 時間以内に使い切ってください。

注射時間：抗蛇毒血清はすでに組織細胞と結合した毒素を中和できないため、毒蛇咬傷後に本剤を注射するのが早いほど効果がある。

注射部位：静脈注射。使用の前に注意事項をご覧ください。

注射量：初回投薬量はアマガサヘビによる咬傷は 2-4 本、台湾コブラによる咬傷は 4-6 本である。注射後症状が緩和されない場合、症状が改善されるまで注射量を追加してください。

#### 注意事項

馬の血清にアレルギーをもっている人は本血清の注射により様々な反応が起こる恐れがある。重篤な場合、短期間内ショックで死に至ることもあるので、注射する前にアレルギー歴を詳しく調べ、下記の各条に気をつけなければならない：

1 1:1000 のアドレナリンを用意しておく。血清アレルギーによるショックの時に即座に注射する。

#### 2 血清アレルギー検査

皮内注射法：生理食塩水で 100 倍希釈した抗蛇毒血清 0.1ml を前腕部皮内に注射する。注射してから 30 分以内に局部に輪状の浮腫が現れ、周辺にほんのりと赤くなるのは陽性反応である。

※陽性反応またはその疑いのあるものの医師が抗蛇毒血清の注射をしなければならぬと判断する場合、アレルギー免疫専門医にご相談ください。

3 静脈注射時は、すでに溶解された抗蛇毒血清を生理食塩水中へ点滴注射を行う。注射時は患者の反応を厳密に観察すべきである。

#### 禁忌

特異的なアレルギー体質者あるいは過去に血清アレルギー検査で陽性となったことのある人は慎重に対処すべきである。

#### 副作用

- 1 血清アレルギーによるショック：血清にアレルギーを持つ人は、微量な血清をどんな経路から注射されても、数分から一時間で重篤な血清アレルギーによるショックが発症する。症状は蕁麻疹、腹痛、腰痛、重い場合は呼吸困難、チアノーゼ、血圧降下、ショックによる死亡などがある。
- 2 振戦：この症状は静脈注射後の20-60分によく現れる。症状に応じて処置して下さい。
- 3 血清病：蕁麻疹、発熱、リンパ腺の腫れ、関節痛などの症状が現れる。注射後4-10日の発症がもっとも多い。注射後1ヶ月経ってから発症するケースもある。患者さんをアレルギー免疫専門医に紹介してください。

#### 問い合わせ

診断または血清の使用に不明な点があったら、衛生署が指定した毒薬物予防と治療の問い合わせセンターにご相談下さい。

24時間問い合わせ電話：02-28717121

ホームページ：<http://www.pcc.vghtpe.gov.tw>

#### 保存と使用期間

本薬品は高温環境ですぐに効力を失うため、直射日光を避け、2-8℃の環境で遮光保存してください。使用期間は検定合格日から五年となっている。使用期間の詳細は表示をご参考ください。

#### 包装

- 1 本に1000抗毒価以上を含んでいる。希釈液付き。  
各種の抗蛇毒血清薬品名を詳しく表示するラベル。

行政院衛生署疾病管理局  
台北市南港区昆陽街161号

## 抗蛇毒血清の使用人数及び使用量の統計報告

血清ワクチン研究開発センタ

### 一 劉健信

#### 一、データベース

2002-2005年の健康保険データベースから、薬品申請番号 J000006212(抗ハブモドキ及び台湾アオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤)、J000009212(抗アマガサヘビ及び台湾コブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤)及び J000010209(抗ヒャッポダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤)が給付された外来、救急、入院データを分析した。

#### 二、抗蛇毒血清の使用人数

2002-2005年の健康保険データベースの中に抗蛇毒血清を使用した外来、救急ケースは4909件、3861人だった。抗蛇毒血清を使用した入院ケースは3031件、2011人だった。外来、救急対入院率は1:0.52だった。

外来、救急のケースだけを見ると、2002-2005年に抗ハブモドキ及び台湾アオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤を使用した人数はそれぞれ795人、769人、634人、672人、合計2870人、平均毎年718人だった。抗アマガサヘビ及び台湾コブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤を使用した人数はそれぞれ258人、235人、219人、223人、合計935人、平均毎年234人だった。抗ヒャッポダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤を使用した人数はそれぞれ16人、13人、14人、13人、合計56人、平均毎年14人だった(表一)。

全体的に年度内の抗蛇毒血清の使用人数に差がない。蛇類が主に春と夏に活動するため、月の累積分析データから見ると、台湾毎年の4-5月に抗蛇毒血清の使用人数が持続的に増加し、毎年の8月にピークに達し、毎年の11-12月に減少し、毎年の1月がもっとも低い。

表一：2002-2005年抗蛇毒血清を使用した外来、救急及び入院患者の統計総表:(単位:人数)

		FH	FN	FA	合計
2002	外来・救急	795	258	16	1069
	入院	403	116	10	529
2003	外来・救急	769	235	13	1017
	入院	378	69	4	451



2004	外来・救急	634	219	14	867
	入院	421	99	16	536
2005	外来・救急	672	223	13	908
	入院	373	116	6	495
合計	外来・救急	2870	935	56	3861
	入院	1575	400	36	2011

FH：抗ハブモドキ及びタイワンアオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤；FN：抗アマガサヘビ及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤；FA：抗ヒャップダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤。

### 三、抗蛇毒血清の使用量

#### 1. 外来・救急データの分析：

2002-2005 年の抗ハブモドキ及びタイワンアオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 1652.5 本、1576.5 本、1475 本、1585 本、合計 6289 本、平均毎年 1572.25 本となっている。一人当たりの使用量は 2.19 本（上記の表の中の人数を分母とする。以下同様）だった。そのうち、最大使用量は 20 本であった（2004 年 7 月財団法人仏教慈濟総合医院）。抗アマガサヘビ及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 637 本、574 本、542 本、641 本、合計 2394 本、平均毎年 598.5 本となっている。一人当たりの使用量は 2.56 本だった。そのうち、最大使用量は 13 本であった（2004 年 7 月国立成功大学医学院附属医院）。抗ヒャップダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 29 本、36 本、25 本、34 本、合計 124 本、平均毎年 31 本となっている。一人当たりの使用量は 2.21 本だった。そのうち、7 人が最大使用量の 4 本であった（略）。

#### 2. 入院データの分析：

2002-2005 年の抗ハブモドキ及びタイワンアオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 935.5 本、1004.5 本、1323 本、950 本、合計 4213 本、平均毎年 1053.25 本となっている。一人当たりの使用量は 2.67 本だった。そのうち、最大使用量は 34 本であった（2004 年 9 月三軍総医院附属民衆診療服務処）。抗アマガサヘビ及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 399.6 本、270 本、602 本、556 本、合計 1827.6 本、平均毎年 456.9 本となっている。一人当たりの使用量は 4.57 本だった。そのうち、最大使用量は 24 本であった（2003 年 4 月財団法人屏東基督教医院）。抗ヒャップダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 43 本、20 本、50 本、41 本、合計 154 本、平均毎年 38.5 本となっている。一人当たりの使用量は 4.28 本だった。そのうち、最大使用量は 12 本であった（2005 年 10 月財団法人仏教慈濟総合医院）。

### 3. 外来・救急および入院の合計使用量

2002-2005 年の抗ハブモドキ及びタイワンアオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 2588 本、2581 本、2798 本、2535 本、合計 10502 本、平均毎年 2625.5 本となっている。抗アマガサヘビ及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 1036.6 本、844 本、1144 本、1197 本、合計 4221.6 本、平均毎年 1055.4 本となっている。抗ヒャップダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤の使用量はそれぞれ 72 本、56 本、75 本、75 本、合計 278 本、平均毎年 69.5 本となっている。(表二)

表二：2002-2005 年抗蛇毒血清を使用した外来、救急及び入院使用量の統計総表：(単位：使用本数)

		FH	FN	FA	合計
2002	外来・救急	1652.5	637	29	2318.5
	入院	935.5	399.6	43	1378.1
	合計	2588	1036.6	72	3696.6
2003	外来・救急	1576.5	574	36	2186.5
	入院	1004.5	270	20	1294.5
	合計	2581	844	56	3481
2004	外来・救急	1475	542	25	2042
	入院	1323	602	50	1975
	合計	2798	1144	75	4017
2005	外来・救急	1585	641	34	2260
	入院	950	556	41	1547
	合計	2535	1197	75	3807
合計	外来・救急	6289	2394	124	8807
	入院	4213	1827.6	154	6194.6
	合計	10502	4221.6	278	15001.6
平均毎年の使用本数		2625.5	1055.4	69.5	3750.4

FH：抗ハブモドキ及びタイワンアオハブ蛇毒血清凍結乾燥注射剤；FN：抗アマガサヘビ及びタイワンコブラ蛇毒血清凍結乾燥注射剤；FA：抗ヒャップダ蛇毒血清凍結乾燥注射剤。

## WHOへび抗毒素ガイドラインの検証

平成20年秋にWHOへび抗毒素ガイドライン案が各国のへび抗毒素製剤の製造所やその品質管理を受け持つ監督機関に提示された。このガイドラインは、各国の関係者に提示され、意見を聴取して内容を検討したのちにWHOのECBSにて、正式に採用される予定であった。このような経緯であるために、2種類の蛇抗毒素を製造し使用している我が国と4種類の蛇抗毒素製剤を製造している台湾の2国の現状について、このガイドラインに規定された内容を検証した。

このガイドラインがWHOで作成された背景について述べる。毒蛇による咬傷は、アフリカ、中東及び東南アジアで、毎年数十万件起こり、その約10%の数十万人が死亡している。発展途上国がほとんどを占めているこの地域での毒蛇咬傷の治療法としては、近代医療設備と技術の導入が遅れていることもあり、蛇抗毒素による治療が最も有効な治療法である。治療に重要なこの地域での蛇抗毒素の生産体制は、製造所の減少や生産能力の脆弱性などの問題があり、蛇抗毒素製剤の安全性や有効性について検証する必要がある。WHOはこのような問題を重視して、2005年10月に蛇抗毒素製剤をWHOの重要医薬品のリストに加えた。蛇抗毒素製剤の安全性や有効性を一定に保ち、同種の蛇の生息する地域では同じ製剤を共用し、多くの種類の毒蛇に対処できる多価の抗毒素製剤の製造を目指して、製造と品質管理についての国際的なガイドラインの作成を計画した。2008年5月インドネシアのジャカルタにてWPROとSEAROの2地域で関係者を集めて原案を協議し、さらにAFROとEURO地域で協議されて、10月のECBS（WHO生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会）にてこのガイドラインが正式に提唱される予定であった。しかし、実際には来年度に持ち越された。

このガイドラインでは、以下のような内容であった。1) 蛇抗毒素製剤は、生産性が低く、発展途上国での製造と使用が多く、安価で安全性を担保しなければならないという特徴を持つが、これに他の生物学製剤で導入が進んでいる品質保証制度の適用することの妥当性について述べている。2) GMP適合性の各製造所の対応状況として、まず、原薬を蛇、毒素、馬血漿及びその分画標品のどれと規定するか、また、品質管理試験、組織、構造設備や文書管理などどこまで現状として適用できているか？また、適用させるべきか？3) 有効性のある製剤の製造法と同種の毒蛇の生息域内での特異性の確認法について述べている。4) 治療に用いた抗毒素製剤と蛇の種類の特定法について述べている。5) 抗毒素製剤市販後の有効性と安全性の調査の必要性について述べている。

次に、日本の蛇抗毒素製剤を製造している製造所について、このガイドラインの内容を検証した。1) の生物学的製剤の品質管理法の導入は望ましいことである。2) のGMPの適用範囲であるが、国内の製造所は蛇から回収した毒素からを対象としている。3)、4) の毒蛇の特定法及び治療後の有効性や安全性の調査については、地域と毒蛇の種類によ

て異なる状況である。日本列島南部にハブ、全国的にマムシが毒蛇の主なものであるが、南部のハブについては、昔から蛇咬傷の例が多く治療にあたる医師や予防に当たる自治体衛生関係者の経験が蓄積されてきているために、すでに実施されている状況である。しかし、マムシに関してはその咬傷の例が少ない。そのために、医師や衛生関係者の経験も少なく、咬傷を起こした毒蛇の確認が不十分であり、また、その治療用に使用された蛇抗毒素製剤の有効性や安全性の調査も行われていない。

続いて日本よりも多くの種類の毒蛇が生息し、対応する蛇抗毒素製剤の種類も多い台湾の状況を検証した。台湾は主に、亀殼花蛇、赤尾青竹蛇、コブラ、雨傘蛇、百歩蛇及び鎖連蛇の6種類の毒蛇が生息し、4種類の蛇抗毒素製剤を国の疾病対策部署のCDCが製造している。都市部ではほとんど蛇咬傷が起こらなくなって、南部の農村や山野で年間1000件前後の蛇咬傷が起きている。

台湾の抗毒素製剤の製造所でのガイドラインの検証を行った。1)の他の生物製剤と同様な品質管理については、蛇咬傷が減少傾向にあり、その疾病全体における位置付けが、小さくなっている現状では更なる品質管理法の導入の意義を認めていない。2)のGMPの適用範囲については、蛇毒で免疫した馬血漿からを対象としている。3)の蛇咬傷を起こした蛇の特定法に関しては、毒蛇の写真や咬まれた傷跡のイラストなどを取り入れた冊子を広く衛生、医療関係者に配布して、その判別法の啓もうに取り組んでいた。さらに、免疫沈降法を応用したコブラ毒の判定キットの開発などを試みていた。4)の市販後の蛇抗毒素製剤の有効性や安全性の調査に関しては、台湾では、全国に蛇毒に限らず広い範囲の毒性物質に対応するセンターを配置している。ここに製造所であるCDCから蛇抗毒素製剤が配布され、毎月その在庫状況と使用期限の調査をCDCが行って、不足分を補う体制が確立していた。

WHOガイドラインをめぐる今後の展望としては、以下のようなことが考えられる。蛇抗毒素製剤のGMPに即した管理は、日本、台湾ともに、原材料としての蛇にまでは及んでいない。この点から、今後ガイドラインへの対応を両国が協調して進めてゆくことができるであろう。また、国家が蛇抗毒素製剤の生産と供給を管理している台湾では、市販後の有効性や安全性の調査が可能である。日本もこの点に関して、今後国家による体制を確立することが必要であると示唆された。

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## II. 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
なし	なし				

### 特許出願

抗E型ボツリヌス神経毒素抗体

公開番号 特開2007-274924

公開日 平成19年10月25日

発明者：前田浩明、向本雅郁、幸田知子、小崎俊司、高橋元秀

組換え抗ボツリヌス神経毒素抗体

公開番号 特開2008-07122

公開日 平成19年1月25日

発明者：前田浩明、向本雅郁、幸田知子、小崎俊司、高橋元秀

「A型ボツリヌス毒素中和組成物及びヒト抗A型ボツリヌス毒素抗体」

出願番号 特願2008-017152

出願日2008.1.29

国際出願番号 PCT/JP2009/000250

出願日2009.1.23

発明者：東 成見、高橋元秀、小崎俊司、幸田知子、黒澤良和、黒澤仁

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

該当資料 なし