

様式 1

倫理審査申請書

平成 年 月 日提出

独立行政法人国立病院機構

災害医療センター院長 殿

所 属 臨床研究部

職 名 医師

申請者氏名 一二三 亨 印

災害医療センター倫理委員会規程による審査を申請します。

1 課 題 名 抗毒素（ヤマカガシ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素）の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究

*受付番号

2 代表者名 一二三 亨 所属 災害医療センター臨床研究部 職名 医師

3 共同担当者名（他施設含む）

小井土雄一 災害医療センター 臨床研究部長

山本明彦 国立感染症研究所細菌第二部 主任研究官

柴山恵吾 国立感染症研究所細菌第二部・病原細菌学 部長

阿戸 学 国立感染症研究所免疫部・免疫学 部長

澤邊京子 国立感染症研究所昆虫医科学部・衛生昆虫学 部長

新井智 国立感染症研究所感染症情報センター・感染症学 主任研究官

堺淳 財団法人 日本蛇族学術研究所 主任研究員

銀永明弘 一般財団法人 化学及血清療法研究所 第一製造部 研究員

4 概 要（具体的に記載すること）

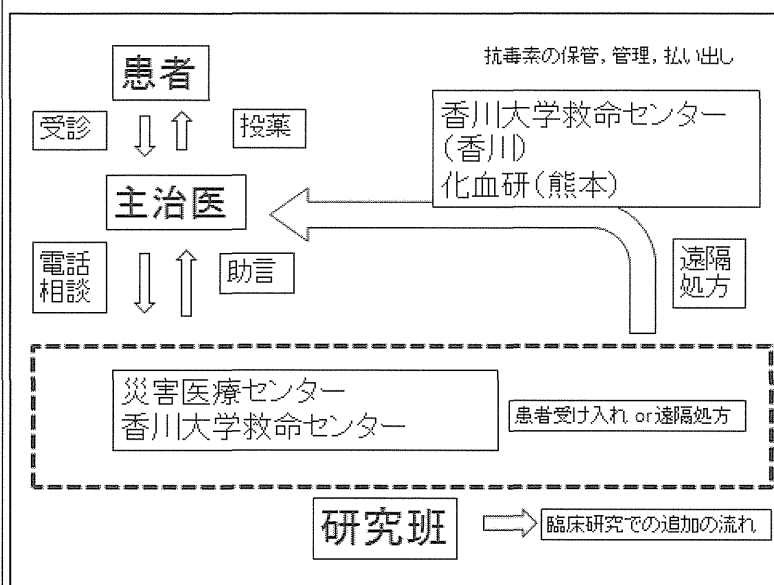
(1) 目 的

本臨床研究の目的は、ヤマカガシ抗毒素およびセアカゴケグモ抗毒素の安全性と有効性についての実証的データを、2000年に国立感染症研究所を中心とする厚生労働研究班によって作製された本邦4回目となるヤマカガシ抗毒素とオーストラリアより研究班担当者が個人輸入したセアカゴケグモ抗毒素を用いて、それぞれの咬傷受傷者へ投与することを通じて明らかにすることにある。

する。不可能な場合、ないし主治医が治療の継続を望む場合には、災害医療センターないし香川大学救命センター医師が遠隔処方し、日本蛇族研究所（群馬）ないし化学及び血清療法研究所（以下化血研とする）（熊本）から病院に抗毒素を搬送する。主治医は、本臨床研究を説明し、抗毒素使用承諾書を取得後に患者に抗毒素を投与する。

主治医は抗毒素使用登録書、治療報告書を一二三に送る。有害事象発生時には有害事象報告書を一二三まで送る。

セアカゴケグモ抗毒素については図2に示す。



主治医から電話相談をうけた研究班代表者一二三に連絡がある。その時点で、患者の状態と地理的条件を考慮し、災害医療センターないし香川大学救命センターに患者搬送が可能な場合には、転院搬送する。不可能な場合、ないし主治医が治療の継続を望む場合には、災害医療センターないし香川大学救命センター医師が遠隔処方し、香川大学救命センター（香川）ないし化血研（熊本）から病院に抗毒素を搬送する。主治医は、本臨床研究を説明し、抗毒素使用承諾書を取得後に患者に抗毒素を投与する。

主治医は抗毒素使用登録書、治療報告書を一二三に送る。有害事象発生時には有害事象報告書を一二三まで送る。

(3) 実施場所及び実施期間及び予定例数

実地場所：災害医療センター救命救急センター、香川大学救命救急センター

実地期間：倫理委員会承認後～平成28年3月31日

予想症例数：ヤマカガシ抗毒素：3-5例/年、セアカゴケグモ抗毒素：5-10例/年

(4) 審査を希望する理由 本研究は、介入を伴う臨床研究であるため、倫理委員会での審査を希望する。

<p>5 人間を直接対象とした医学的研究及び医療行為における倫理的配慮について</p> <p>(1) 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護 各種情報を取扱う際は被験者の秘密保護に十分配慮する。研究成果の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報が含まれないようにする。研究の目的以外に、本研究で得られた被験者の情報を使用しない。</p> <p>(2) 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益 利益：現状では、未承認薬であるため、仮に副反応が生じても保険での適応が困難であるが、臨床研究に参加した場合には、死亡ないし重度の後遺症が生じた場合には保険にて支払が行われる。また、抗毒素の投与により全身状態が改善し、生存できる可能性が高まる。さらに今後の医療の発展に十分貢献できることが予想される。 不利益：抗毒素製剤投与により、アナフィラキシー反応の生じる可能性があるが、抗ヒスタミン剤、ステロイド、アドレナリンの前投与、または準備により十分に対応可能であると判断する。</p> <p>(3) 医学的貢献度 厚生労働省は、国内で起こりうる多くの病原体や毒物などによる疾病対策を行ってきた。しかし、国内症例が大変少ないが、重篤化すると予後が問題となる疾病については、なかなかすべてを制御することは難しい。今回の臨床研究の対象となるヤマカガシ、セアカゴケグモの咬傷受傷者の発生頻度も1年間に数例という少なさである。しかし、抗毒素がなければ重症化する危険が高く、時には死に至る危険もある。抗毒素の製造法は確立しているが、症例数の少なさのために企業は収益性の問題等から抗毒素製剤の国内開発には消極的である。そこで、過去に国内で製造された未承認薬や海外で製造される特異抗毒素製剤を用いてその臨床研究を行うことにより、これらの抗毒素の安全性と有効性および適切な治療法に関する情報が蓄積できる。この臨床研究による成果は、今後もこのような希少疾病対策へのモデルケースとなる政策効果をもたらす。 また、ヤマカガシのような毒蛇はその毒液の成分により地理的に離れた地域に生息している類似の毒蛇が存在し、特異抗毒素が製造されている場合もある。このような諸外国の抗毒素がより有効な製剤候補となり、それを治療に利用できる可能性がある。セアカゴケグモ抗毒素も輸入事例のセアカゴケグモ咬傷だけでなく、南西諸島に古来より生息する類似の毒グモ咬傷への治療法の確立が期待される。</p> <p>(4) 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法 本研究で対象とする被験者はヤマカガシやセアカゴケグモによる咬傷を受けた患者であり、重篤な場合死に至ることがある。そのような場合の唯一の治療手段としての抗毒素の投与である。そこで、そのことを患者およびその家族に十分な説明を行ったうえで、同意書を作成し署名を得た場合のみ被験者となる。</p>
<p>6 研究成果の公表手段 研究報告書、日本救急医学会などでの報告を予定している</p>
<p>7 経費（研究費）の項目 6,930,000円（平成25年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業））</p>
<p>8 主たる機関施設での倫理審査経過 なし</p>
<p>9 その他の参考事項（本課題に関連した国内外の事情、文献など）</p>

ご担当医 殿

本研究の目的:

本研究は、本臨床研究の目的は、2000年に国立感染症研究所を中心とする厚生労働研究班によって作製された本邦4回目となるヤマカガシ抗毒素と、オーストラリアより研究班担当者が個人輸入したセアカゴケグモ抗毒素を用いて、それぞれの咬傷受傷者へ投与することを通じてヤマカガシ抗毒素およびセアカゴケグモ抗毒素の安全性と有効性について評価する臨床研究です。これらの抗毒素は国内未承認薬であるが、ヤマカガシ、セアカゴケグモの咬傷は、抗毒素を投与しないと、重症化又は死亡する危険性があることから、本臨床研究は人道的観点からも重要です。

説明者の資格:

必ず主治医が行って下さい。

説明について:

添付の研究計画書および患者用説明書をよくご理解いただき、これに基づいてご説明下さい。また、当研究課題の費用負担等、利益相反についても説明して下さい。当研究は臨床研究であるため、有害事象に備え、健康被害発生時の補償等必要な措置を取って下さい(損害保険に加入する等)。抗毒素投与に際しての重篤な副作用、死亡に関する保険費用は研究班で負担致します。

同意と代諾について:

抗毒素投与対象患者ご本人に添付の「同意書」に必要事項の記入と署名をお願いして下さい。

抗毒素投与対象患者が未成年もしくは何らかの理由で説明の理解と意思表示ができない場合は、その方に代わってインフォームド・コンセントを与える方(提供者の法定代理人等、提供者の意思及び利益を代弁できると考えられる方)に対し説明を行い、同意を得て下さい。

プライバシーの保護について:

同意書は主治医において保管して下さい。

治療報告等は必ず個人情報を削除した状態でご送付下さい。

連結可能匿名化する場合、対応表は主治医が保管して下さい。

(本研究班では、個人の特定が不可能ではあるが、提供施設では符号や番号を照合することにより、検体と提供者が特定できる。)

治療報告等の送付先および問い合わせ先:

研究計画責任者; 一二三亭

問い合わせ先:

香川大学救命救急センター 087-891-2392

医療機関各位

香川大学医学部附属病院
救命救急センター 黒田 泰弘
厚生労働科学研究費補助金 研究班
(抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究、研究代表者一二三)

セアカゴケグモ咬傷に関するアンケート調査

セアカゴケグモ咬傷は、本邦では第一例が大阪で平成7年に発生し、その後全国規模で咬傷症例が報告されています。しかし、その根本治療である抗毒素は、国内承認薬はなく、オーストラリアからの個人輸入に頼らざるを得ない現状です。国内でのセアカゴケグモ咬傷についてはその詳細について調査が行われたことがないため、今回の詳細調査によりその治療法を含む臨床的特徴を明らかにすることを目的と致します。つきましては、ご多忙の折大変恐縮ですが、アンケート調査へのご協力の程何卒よろしくお願い申し上げます。

- 1 平成21年(2009年)1月1日から平成25年(2013年)12月31日までにおきまして貴施設にて加療されたセアカゴケグモ咬傷の症例数をお書きください。
セアカゴケグモ咬傷 () 例、1例以上とお答えいただいた施設に、その詳細について具体的にお伺いいたします。5例以上症例がございます場合には、後ほど直接研究班員が症例調査にお伺いしたく存じますので、症例数のみご記入ください。

2 症例

項目	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
受診年(例:2011年)					
年齢					
性別					
既往歴(肝硬変, DM, HD, 癌, COPD等)					
咬傷部位					

診断方法: あてはまるものに○をしてください。その他は簡単に内容をご記入ください

a. セアカゴケグモをもってきた					
b. 患者がセアカゴケグモを見た					
c. 患者の申告(患者がセアカだといっている)					
d. 臨床的な判断					
e. 局所所見					
f. その他()					

来院時症状: あてはまるものに○をしてください

局所疼痛					
発赤					
腫脹					
発汗					
頭痛					

来院時データ, Vital signs

収縮期血圧(mmHg)					
体温(°C)					
WBC (/ μ L)					
Plt (万 / μ L)					
CK (IU/L)					
GOT (IU/L)					
LDH (IU/L)					

治療内容(1-6のうちあてはまるものにすべて○をしてください。2は簡単に内容をご記入ください。例:デブリ、切断など)

1. 鎮痛薬投与					
2. 創処置(簡単に内容をご記入ください)					
3. 抗生剤					
4. 抗毒素投与					

抗毒素使用後の副作用

5. アナフィラキシー					
6. アナフィラキシーショック					

抗毒素の効果: あてはまるものに○をしてください。その他は簡単に内容をご記入ください

疼痛緩和					
全身症状改善					
その他()					

経過 ※退院時転帰は軽快、転院、死亡のうちの一つを選んでください

ICU入院日数					
人工呼吸器装着日数					
入院日数					
退院時転帰(軽快、転院、死亡)					
その他の特記事項					

- 3 その他: 本研究にあたりまして、御意見ならびに御指導の程何卒よろしくお願い申し上げます

セアカゴケグモ咬傷に関する詳細アンケート調査

審査結果通知書

平成25年11月18日

申請者
救命救急センター
助教 一三三 亨 殿

香川大学医学部長

森 望 ㊟

受付番号 平成25-056

課題名又は診療計画名 抗毒素（ヤマカガシ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素）の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究

上記実施計画を、倫理委員会（迅速審議）の審査を経て、下記のとおり決定したので、通知します。

記

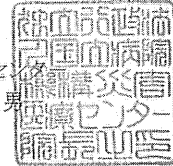
判定	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
条件・勧告又は理由	<p>ア. 実施計画申請書及び研究計画書の「研究の背景、意義・目的」において、一三三先生が災害医療センターから赴任され、そちらの所属でもあることを記載すること。</p> <p>イ. 実施計画申請書及び研究計画書の「研究方法」において、研究班代表者一三三から救命救急センター一三三に修正すること。</p>
少数意見	<p>ア. 実施計画申請書の「臨床研究登録データベースへの登録」において、研究開始前に登録予定にしてはどうかと意見があった。</p>

倫理委員会審査判定通知書

平成25年8月30日

所 属 臨床研究部
職 名 医師
申請者氏名 一二三 亨

独立行政法人国立病院機構災害医療センター
院長 高里 良男



受付番号 2013-23

議題名 抗毒素（ヤマカガシ抗毒素、セアカゴケグモ抗毒素）の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究

代表者名 一二三 亨

上記課題について、平成25年8月29日の倫理委員会において、下記のとおり判定したので通知する。

記

判 定	<input checked="" type="radio"/> 承認 <input type="radio"/> 条件付承認 <input type="radio"/> 不承認 <input type="radio"/> 非該当 <input type="radio"/> 継続審議
理 由	

M&A/D 三井住友海上 賠償責任保険申込書・明細書

三井住友海上火災保険株式会社

一般用I (施設・生産物・委託自動車管理者・請負業者・その他)

N604 - 5 40 82

※本表は、本会が定める「賠償責任保険の取扱い」に基づき作成されています。本会が定める「賠償責任保険の取扱い」には、本表に記載のない事項も含まれています。本会が定める「賠償責任保険の取扱い」を必ずご確認ください。

010 申込日 平成 年 月 日 761-0293 087-898-5111

011 申込者 カゼワキ×ミナトの1010

012 住所 香川県木田郡三木町池戸1750-1

013 代表者 千田 彰一

014 住所 香川県木田郡三木町池戸1750-1

015 氏名 千田 彰一

016 契約期間 25年10月1日 26年3月31日

017 契約金額 5000

018 保険料 557,000

019 支払限度額 300,000

020 特約 26

品目	品名	★特約およびその他の補償条件				保険の別名・仕事・業務等およびリスク区分コード	★支払限度額 (円)	★免責金額 (円)	★保険料 (円)
		011	012	013	014				
1	施設所有 (管理)者	011	012	013	014	500	0	707	
2	生産物	011	012	013	014	300,000	0	557,000	
3	委託者	011	012	013	014	500	0	707	
4	自動車 運転者	011	012	013	014	500	0	707	
5	請負者	011	012	013	014	500	0	707	
6		011	012	013	014	500	0	707	

021 面積 (㎡) 011 入居者人数 (名) 012 曲げ数 (個) 013 容積 (㎡) 014 売上高 (千円) 015 従業員数 (名) 016 施設数 (箇所) 017 施設数 (箇所) 018 施設数 (箇所) 019 施設数 (箇所) 020 施設数 (箇所)

022 生員数 (名) 023 延焼距離 (m) 024 敷地面積 (㎡) 025 敷地面積 (㎡) 026 敷地面積 (㎡) 027 敷地面積 (㎡) 028 敷地面積 (㎡) 029 敷地面積 (㎡) 030 敷地面積 (㎡)

031 名称 あり

032 所在地 あり

033 引取金 5000

034 保険料 557,000

035 036 037 038 039 040 041 042 043 044 045 046 047 048 049 050 051 052 053 054 055 056 057 058 059 060 061 062 063 064 065 066 067 068 069 070 071 072 073 074 075 076 077 078 079 080 081 082 083 084 085 086 087 088 089 090 091 092 093 094 095 096 097 098 099 100	091 092 093 094 095 096 097 098 099 100	101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200	201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300
---	---	---	---

510012

010 契約締結年月日 年 月 日 021 契約者氏名 022 契約者住所
 023 契約者職業 024 契約者性別
 025 代理店・担当者氏名

026 契約者住所(住所) 027 契約者住所(支店)
 028 契約者住所(支店) 029 契約者住所(支店)
 030 契約者住所(支店)

031 契約者住所(支店) 032 契約者住所(支店)
 033 契約者住所(支店) 034 契約者住所(支店)
 035 契約者住所(支店)

品名	数量	単位	価格	品名	数量	単位	価格	品名	数量	単位	価格	品名	数量	単位	価格	品名	数量	単位	価格
500 コー	50	個	500	501 コー	501	個	501	502 コー	502	個	502	503 コー	503	個	503	504 コー	504	個	504
505 コー	505	個	505	506 コー	506	個	506	507 コー	507	個	507	508 コー	508	個	508	509 コー	509	個	509
510 コー	510	個	510	511 コー	511	個	511	512 コー	512	個	512	513 コー	513	個	513	514 コー	514	個	514
515 コー	515	個	515	516 コー	516	個	516	517 コー	517	個	517	518 コー	518	個	518	519 コー	519	個	519
520 コー	520	個	520	521 コー	521	個	521	522 コー	522	個	522	523 コー	523	個	523	524 コー	524	個	524
525 コー	525	個	525	526 コー	526	個	526	527 コー	527	個	527	528 コー	528	個	528	529 コー	529	個	529
530 コー	530	個	530	531 コー	531	個	531	532 コー	532	個	532	533 コー	533	個	533	534 コー	534	個	534
535 コー	535	個	535	536 コー	536	個	536	537 コー	537	個	537	538 コー	538	個	538	539 コー	539	個	539
540 コー	540	個	540	541 コー	541	個	541	542 コー	542	個	542	543 コー	543	個	543	544 コー	544	個	544
545 コー	545	個	545	546 コー	546	個	546	547 コー	547	個	547	548 コー	548	個	548	549 コー	549	個	549
550 コー	550	個	550	551 コー	551	個	551	552 コー	552	個	552	553 コー	553	個	553	554 コー	554	個	554
555 コー	555	個	555	556 コー	556	個	556	557 コー	557	個	557	558 コー	558	個	558	559 コー	559	個	559

062 品名 063 所在地
 064 品名 065 所在地
 066 品名 067 所在地

068 品名 069 所在地
 070 品名 071 所在地
 072 品名 073 所在地

II. 分担研究報告書

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究班

分担研究報告書

抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療に関する研究

研究分担者

銀永 明弘 一般財団法人 化学及血清療法研究所 ワクチン製造一部 研究員

研究協力者

堀田 晶 一般財団法人 化学及血清療法研究所 ワクチン製造一部第二課長

堀川 義兼 一般財団法人 化学及血清療法研究所 品質管理部 菊池品質管理室長

研究要旨

現在、症状が重篤であるにも関わらずわが国では極めて稀にしか発生しない毒蛇や毒グモの咬症の対策として、いずれも抗毒素の供給体制が整備されていない。ヤマカガシ咬症に対してはわが国独自で試作製造されたヤマカガシ馬抗毒素（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、倉田毅）があるが、10 年以上経過している。一方、セアカゴケグモ咬症に対しては豪州で既に製造承認されたセアカゴケグモ馬抗毒素が現在も豪州国内用に市販されている。今回、前者については冷所保存 13 年目となっているが、本研究の臨床研究として使用する目的で、事前に品質試験を行なってその安定性・安全性を確認した。その結果、品質は製造直後とほとんど変化がない成績であった（力価試験は他の分担研究者報告書参照。）。しかし、後者については豪州から抗毒素製品の入手自体が出来ず、品質確認を実施できなかった。

I. ヤマカガシ抗毒素の品質管理 —長期保存品の安定性確認—

A. 研究目的

わが国独自で試作製造されたヤマカガシ馬抗毒素（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、倉田毅）は冷所に長期保存

され、平成 25 年 9 月に 13 年目となった。本研究班において臨床研究として使用する目的で、事前に品質試験を行なってその安定性・安全性を確認した。

B. 研究方法

現行の生物学的製剤基準の抗毒素に関する品質試験項目と共に、近年化血研にて自家検定に加えている試験項目を実施し、本抗毒素の物理化学的性状・生物学的性状（安全性）の各品質を確認した。

（倫理面への配慮）

動物試験の実施に関しては、化血研実験動物倫理委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

冷暗所に 13 年保存されたヤマカガシ馬抗毒素の品質試験の結果、製造直後の品質とほとんど変化がない成績であった。（なお、力価試験成績は他の分担研究者の報告書を参照されたい。）

D. 考察

日本で市販されている馬抗毒素（ガンマグロブリン）はすべて凍結乾燥品であり、有効期間は 10 年と非常に長く保証されている。このヤマカガシ抗毒素も市販製剤と同じ製法で調製・凍結乾燥したものである。一般に、凍結乾燥されたガンマグロブリンは非常に安定性があるが、今回予想通り、10 年以上、13 年の有効性が証明された。

E. 結論

13 年間保存されたヤマカガシ抗毒素の品質の安定性が確認できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

II. セアカゴケグモ抗毒素の品質管理

当初研究計画段階では、豪州 BioCSL 社製のセアカゴケグモ馬抗毒素を従来通りの方法で入手する話を BioCSL 社と進めていた。しかしながら、その後、厚労省が正式に豪州政府に打診したところ、本製品が豪州国内用に製造しているものであるとの理由で日本への製品輸出が拒否された。そのために、当研究班での品質試験成績確認は実施できなかった。

表 1. ヤマカガシ抗毒素（製造番号 0001）の長期保存安定性の確認試験成績

測定時期 試験項目	製造直後 (2000年9月)	長期保存後	
		11年5ヵ月 (2012年2月)	13年 (2013年9月)
性状確認	異常を認めず	異常を認めず	異常を認めず
不溶性異物	認めず	—	認めず
不溶性微粒子	—	—	0個/mL
溶解時間	—	—	185秒
浸透圧比			1.19
pH	7.13	7.18	7.12
重量偏差試験（最大偏差）	0.37%	—	0.65%
含湿度	0.26%	0.35%	0.48%
たん白窒素 (WFI10mL復元)	4.763mgPN/mL	5.072mgPN/mL	4.870mgPN/mL
エンドトキシン	<0.004	<0.020	0.020
無菌試験	菌の発育を認めず (直接法)	菌の発育を認めず(局 方MF法)	菌の発育を認めず (局方MF法)
異常毒性否定試験 マウス モルモット	異常を認めず 異常を認めず	— 異常を認めず	— 異常を認めず
発熱（家兎3羽合計）	0.17℃、適合	0.11℃、適合	0.12℃、適合

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究班

分担研究報告書

2000年に試作したヤマカガシ抗毒素のヤマカガシ毒の 血液凝固作用に対する中和力価の測定

研究分担者 堺 淳 財団法人 日本蛇族学術研究所 主任研究員

研究要旨

ヤマカガシ毒は強い血液凝固作用を示し、特にプロトロンビンを活性化することによって血液中の凝固因子を消費する。臨床的には出血傾向や血栓形成による腎糸体球の閉塞を起こす。重症例ではDIC(播種性血管内凝固症候群)を起こし、急性腎不全へと進行する。1985年にウサギを、1987年にはヤギを免疫して抗毒素を試作し、11例の咬症患者に使用して顕著な治療効果を示した。2000年には厚生科研費研究班でウマを免疫して抗毒素を試作し、7例の患者で使用して同様に顕著な治療効果がみられた。しかし、このウマ抗毒素は試作してから13年が経過したため、新たに抗毒素を製造することが検討された。しかし、ヤマカガシの減少による抗原の確保が難しいことや製造コストの面などから、新たに製造することは困難である。そのため2000年に試作した抗毒素の力価を測定し、継続して使用できるかどうかを検討した。

A. 研究目的

2000年に試作製造されたヤマカガシウマ抗毒素(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)は製造してから13年を経過したが、この抗毒素が継続して使用できるかどうかを調べる目的で、長期保存による力価の低下の有無をみるために、毒の主な作用である血液凝固作用に対する力価を測定した。

B. 研究方法

今年度はヤマカガシが入手できなかったため2000年にヤマカガシより採取した毒素を試験毒素とした。1

バイアル11.2mgが分注してあり、これも13年が経過しているため血液凝固活性が保持されているかを測定し、対照として用いた。

血液凝固作用の測定は、毒溶液サンプルと塩化カルシウム溶液(25mM)に人正常血漿を加えてその凝固時間を測定し、両対数グラフに毒量と凝固時間をプロットし、その回帰直線から20秒で凝固する毒量を求めた。

次に2000年に製造したヤマカガシ毒と抗毒素を混合して37℃でインキュベートし、同様に人正常血漿を加えて凝固時間を測定した。それぞれ

れ 20 秒で凝固する毒量の差から中和量を求めた。

C. 研究結果

凝固時間の測定から、試験毒素の血液凝固活性は 13 年を経過してもほとんど低下していないことが認められた。これを対照として抗毒素と混合した後の凝固時間から中和量を求めると、1ml の抗毒素が 1.369mg、1 バイアル(10ml)が 13.69mg のヤマカガシ毒を中和する結果となった。このことから 2000 年に試作製造したヤマカガシ抗毒素は、13 年を経過しても血液凝固作用に対しては十分な力価があることがわかった。

D. 考察

ヤマカガシの毒牙や毒腺はマムシやハブとは異なっているため、直接牙から毒液を採取できない。また、摘出した毒腺から抽出しなければならないため、非常に多くのヘビを確保しなければならない。1 匹から採取できる毒量はニホンマムシが 20mg ほどであるのに対してヤマカガシでは 5mg ほどと少ない。しかし、咬まれた時に注入される毒量はさらにその一部でかなり少ない。2000 年に製造したヤマカガシ抗毒素は現在でも十分な力価を持ち、臨床においても十分な治療効果を持つと考えられる。しかし、今後も経時的にその力価を測定しておく必要がある。

E. 結論

13 年間保存されたヤマカガシ抗毒素のヤマカガシ毒の主な作用である血液凝固作用に対して十分な力価があることが確認できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究班

分担研究報告書

セアカゴケグモの分布と咬傷の実態把握

研究分担者 澤邊京子（昆虫医科学部・部長）

研究協力者 小林睦生・二瓶直子・渡辺 護（昆虫医科学部）

研究要旨

1995年9月に大阪府高石市、次いで三重県四日市市の埋立地で、これまで日本には未記録であったセアカゴケグモ (*Latrodectus hasseltii*) が発見された。その後、本種は国内での分布域を拡大させ、2013年現在で29府県で発見されている。西日本を中心に定着が確認されているが、さらなる分布域拡大と定着が危惧されていることから、今後も継続した調査と情報収集が必要である。咬症例は1995年から2013年までに80症例が公表されているが、2006年以降、近畿、東海、北九州地域を中心に明らかに増加している。我が国の咬症患者は3才から86才まで広範な年齢層に認められており、10才以下の年齢層では男児の咬症例が、61才以上では女性の咬症例が多い。これらの現状を踏まえ、各自治体は、公園、学校等の公共施設では物理的にゴケグモを取り除く積極的防除を行うことが必要である。一方、住宅地周辺においては、定期的に防除対策を行い、個体密度が高まる前の5～6月には住民参加を強力に推進し、地域全体で防除対策にあたることを推奨される。

A. 研究目的

クモの仲間は世界中で約35,000種が報告されており、多くは陸棲であるが、一部水棲のクモも知られている。日本での種類数は1,000種ほどで、多くは人に何ら危害を与えるものではなく、目立たない場所で糸を使って生活している種類が多い。我が国では、

ススキなどの葉に巣をつくるカバキコマチグモの雌成体の毒液に激しい痛みを生ずる成分が知られており、クモ刺咬症の原因として有名である。

1995年9月に大阪府高石市、次いで三重県四日市市の埋立地で、これまで日本には未記録であったセアカゴケグモ (*Latrodectus hasseltii*) (図

1) が発見された。その後、本種は国内での分布域を拡大させ、2013年現在で29府県で発見されており(図2)、特に、近畿、東海、北九州地域で刺咬被害が増えてきている。セアカゴケグモは原産地のオーストラリアでは有毒種として知られ、治療用の抗毒素血清も使用されている。国内に侵入したセアカゴケグモの刺咬被害への対応として、抗毒素血清の使用も検討しなければならない状況にある。

厚生労働省(当時は厚生省)は、1996年にセアカゴケグモ等対策専門家会議(代表 森次保雄)を開き、「外国由来の有害衛生害虫等対策に関する調査研究」報告書をまとめた。報告書には、1) 調査研究の概要、2) ゴケグモ類の分布及び生態・習性、3) ゴケグモ類の形態、4) 我が国におけるゴケグモ類の発見状況、5) ゴケグモ類の生息地調査、6) ゴケグモ類の分布拡大と定着の可能性、7) セアカゴケグモ毒腺抽出物の毒性試験及びセアカゴケグモ、ハイイロゴケグモの毒蛋白質の分析結果、8) ゴケグモ類の毒性分の質量分析による検討結果、9) ゴケグモ類に対する当面の対策(駆除対策を含む)、10) ゴケグモ咬症の症状と治療、11) ゴケグモ類の標本作製法、12) ゴケグモ以外の国内に移入された外国産有害動物の記録、13) 今後の対応について、14) ゴケグモ類文献目録、および資料の項目が設けられ、それぞれに詳細な情報が記載されている。

ここでは、セアカゴケグモの生態、

毒成分、分布域拡大、咬症、防除対策などについて、これまでに分かったことを「感染症情報」(国立感染症研究所 : <http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/lh.html>)を引用、新たな情報も加えて紹介する。

B. 研究方法

1. セアカゴケグモの国内での生態と分布域拡大

主に昆虫情報処理研究会が提供する「ゴケグモ類の情報センター」(<http://www.insbase.ac/xoops2/modules/bwiki/>)を利用し、本種の生態と分布域に関する情報を集計した。さらに、GIS情報を用いた解析およびSpider Diagramの作製により、大阪地区におけるセアカゴケグモの分布域拡大を解析した。

2. セアカゴケグモの毒成分

ゴケグモ類の上顎には毒腺とつながった牙がある(図3)。毒腺は、厚い筋肉層に被われており(図4)、効率良く毒液を獲物に注入する構造になっている。餌は多種類の小型の節足動物で、昆虫以外にダンゴムシなども恰好の餌となっている。この獲物に粘性の高い糸を吹きつけ、ある程度動きが治まった段階で毒液を牙から抽出した。近縁の3種ゴケグモ、アカオビゴケグモ(ヤエヤマゴケグモ)、セアカゴケグモ、ハイイロゴケグモから毒液を採取し、毒腺抽出物のSDS電気泳動パタ