

厚生労働科学研究 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

総括研究報告書

抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究

主任研究者 一三三 亨 香川大学医学部附属病院 救命救急センター

研究要旨： 2000年に厚生労働研究班によって作製された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臨床研究を行い、実証的データを分析し、その安全性と有効性について検証した結果、以下の概要のとおりである。

1. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究については、まずヤマカガシ抗毒素の品質評価試験、力価測定を行い、さらにヤマカガシ抗毒素を使用した臨床研究を行うための倫理委員会承認、保険の加入を経て臨床研究を開始した。臨床研究開始後にはヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究の症例を蓄積し、さらに研究班発足前症例についてその病態生理や治療法について分析した。今後症例を蓄積していく予定である。

2. セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究については、セアカゴケグモ抗毒素を使用した臨床研究を行うための倫理委員会承認、保険の加入を経て臨床研究を開始した。しかし、初年度には、セアカゴケグモ抗毒素のオーストラリアからの輸入が困難な状況となったために、実態調査を重点的に施行した。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」を利用し、セアカゴケグモの生態と分布域に関する情報を集計し、さらに全国的な分布状況と咬傷事例を把握するため470医療機関を対象にアンケート調査を施行した。咬傷事

例の多い大阪・福岡の自治体，病院を重点的に調査し，
その臨床的特徴と抗毒素の保有状況を把握した。

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 第一製造部
堺 淳	(財)日本蛇族学術研究所 主任研究員
澤邊京子	国立感染症研究所昆虫医科学部 昆虫医科学部 部長
新井 智	国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官
阿戸 学	国立感染症研究所 免疫部 部長
柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
山本明彦	国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官

研究協力者

黒田泰弘	香川大学医学部付属病院・救命救急センター 教授
小井土雄一	(独)国立病院機構 災害医療センター救命救急科 部長
藤見聡	大阪府立急性期・総合医療センター高度救命救急センターセンター長
岸川政信	福岡市民病院 救急科 科長
村川昌弘	貝塚病院 内科 部長
高橋元秀	(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部
山岸拓也	国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官
堀田 晶	(一財) 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	(一財) 化学及血清療法研究所品質管理部菊池品質管理室長
小林睦生	国立感染症研究所 昆虫医科学部 昆虫医科学部
二瓶直子	国立感染症研究所 昆虫医科学部 昆虫医科学部
渡辺 護	国立感染症研究所 昆虫医科学部 昆虫医科学部
松村 隆之	国立感染症研究所 免疫部 主任研究官

A . 研究目的

本臨床研究の目的は、2000年に厚生労働研究班によって作製された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臨床研究を行い、実証的データを分析し、その安全性と有効性についての明らかにすることである。

国内におけるヤマカガシ、セアカゴケグモの咬傷例は少ないため、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り、現在の日本では承認薬として販売されている抗毒素は存在しない。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、抗毒素の存在は極めて重要である。

しかし、これらの抗毒素投与による有効性と安全性については、国内のデータが大変少ないために評価ができない状況である。さらに、抗毒素投与そのものによる副作用が生じた際の患者の救済環境は整っておらず、また抗毒素の安定供給のためのスキームもマニュアル化されていないのが現状である。

そこでそれぞれの咬傷受傷者を対象に抗毒素の投与を行い、その臨床的な有効性と副反応の種類や程度などのデータを収集する。被験者への投与の際、抗毒素の提供と同時に患者およびその家族に十分な説明を行って、同意書を作成した上に被験者にとって

不利益になるような副反応や傷害などの事象が起きた場合は臨床研究保険で補償する。

抗毒素製剤を使用した治療法の開発によって本邦におけるヤマカガシやセアカゴケグモの咬傷に対する安全で有効な投与法が確立し、国民の健康維持に有益な情報を提供できると推定される。

B . 研究方法

1. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究

まず、より効果的に臨床研究を開始するために既存の枠組みに研究班が加わり、より機能的にヤマカガシ抗毒素が患者のもとに供給される枠組みを作ることに重点を置いた(図1)。

主治医から蛇咬傷などで相談を受けた日本蛇族研究所堺研究員がヤマカガシ咬傷と判断し、ヤマカガシ抗毒素の投与が必要と判断した場合には研究班代表者一二三に連絡する。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。不可能な場合や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。

臨床研究の開始にあたっては，抗毒素使用承諾書，抗毒素使用登録書，治療報告書，有害事象報告書（添付）を作成し，災害医療センター，香川大学救命センターの両倫理委員会での承認申請した（倫理委員会申請書，担当医説明書を添付）。

さらに，両倫理委員会承認後に臨床研究保険への加入を予定した。

2. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究を開始する以前の臨床データの把握と分析

日本蛇族研究所の記録を 2000 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日まで後方視的に調査し，ヤマカガシ咬傷の臨床的特徴とその治療法について調査した。

3. ヤマカガシ抗毒素の力価試験、品質管理試験、安定性・安全性確認、血液凝固作用中和力価試験、血管内皮細胞傷害活性阻害試験

力価試験：マウス致死活性試験及びウサギ出血活性試験を用いたヤマカガシ抗毒素の中和試験。

安定性・安全性確認：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。

血液凝固作用中和力価試験：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、人正常血漿を加えて凝固時間を測定した。

血管内皮細胞傷害活性阻害試験：HMVEC-d 細胞 5,000 cells/100 μ L を培養後，ヤマカガシ試験毒素 (1,100 LD₅₀/mL)，または，対照としてハブ試験毒素出血 II (29,000 MHD/mL) とヤマカガシ毒素，ハブ毒素それぞれに対する希釈ウマ抗血清を混和して抗毒素の力価を測定。

4. セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究

セアカゴケグモ抗毒素はオーストラリア CSL 社から個人輸入し，臨床研究として使用する予定であった。しかし，CSL 社からの輸入が一時的に停止してしまったため抗毒素を輸入することができない状況となった。本研究班としては，いつ輸入再開しても直ちに臨床研究に移行できるために，ヤマカガシ抗毒素と同じ手続きを経ることとし，臨床研究の枠組みの構築（図 2）を行い，災害医療センター，香川大学救命センターの両倫理委員会での承認申請を行った。

さらに，両倫理委員会承認後に臨床研究保険への加入を予定した。

5. セアカゴケグモ咬傷患者数把握のための調査（アンケート調査を含む）

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，セアカゴケグモの生態と分布域に関する情報を集計した。

さらに，クモ咬傷，セアカゴケグモ咬傷患者の有無を確認することを目的として，平成 26 年 1 月 31 日に感染症発生動向調査事業の 470 基幹定点医療機関（平成 25 年 10 月現在）を対象にアンケート調査を実施した。追加詳細アンケートを準備した（添付）。

6. セアカゴケグモ咬傷の詳細把握のために文献調査

大阪府立公衆衛生研究所奥野良信先生の報告を記載している大阪府のホームページ上 (<http://www.pref.osaka.jp/kankyo/eisei/seaka/>) では死亡率は3～12%と記載されている。この異常に高い死亡率に対して追跡調査が必要と判断し、施行した。またオーストラリア、米国の文献を中心に本邦の文献も含めて1950年までさかのぼり調査した。

7. セアカゴケグモ咬傷に対する自治体の対応を把握するための実地調査

セアカゴケグモ咬傷は全国一様ではなく、地域格差が大きい。ため、もっとも歴史のある大阪市・大阪府と2012年に2例の抗毒素使用症例を経験した福岡市を実地調査し、その対応について検討した。

C. 研究結果

1. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究

災害医療センター、香川大学救命センターの両倫理委員会での承認(添付)を得た後に臨床研究保険に加入した(添付)。

平成25年10月1日より臨床研究を開始した。本年度の該当症例は0症例であった。

2. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究を開始する以前の臨床データの把握と分析

2000年から2013年において、9症例の *R. tigrinus* 咬傷が特定された(8

名が男性、年齢の中央値:38歳)来院時のフィブリノーゲン値、血小板数、FDP値の中央値はそれぞれ50 mg/dL, 73,000 /mm³, 267 μg/mLであった。急性期DICスコアは8(1-8)点、中央値(最小値-最大値)であった。抗毒素は7症例に投与され、咬傷を負ってから抗毒素投与までに要した時間の中央値は35時間であった。院内死亡率は11%であり、抗毒素投与例では0%であった。

3. ヤマカガシ抗毒素の力価試験、品質管理試験、安定性・安全性確認、血液凝固作用中和力価試験、血管内皮細胞傷害活性阻害試験

力価試験:ヤマカガシ抗毒素のウサギ出血活性の中和活性測定による力価試験結果から、その経年変化が過小であることを確認した。

安定性・安全性確認: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を示さない成績であった。

血液凝固作用中和力価試験: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。

血管内皮細胞傷害活性阻害試験:ハブ毒素に対する細胞傷害性は抗毒素の濃度依存的に阻害されたのに対し、ヤマカガシ毒素による細胞傷害性は、抗毒素によって阻害されなかった。

4. セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究

本年度中のセアカゴケグモ抗毒素の本邦への輸入は再開されなかった。しかし、災害医療センター、香川大学救命センターの両倫理委員会での承

認後に臨床研究保険へ加入した。

5. セアカゴケグモ咬傷患者数把握のための調査(アンケート調査を含む)

2013年現在では、東北地方も含めた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。

咬傷患者については、平成26年2月17日現在、470医療機関のうち231医療機関(49.1%)から返答があった。最初の100枚の中で、クモ咬傷患者の診察を行っていたのは5医療機関、うちセアカゴケグモ咬傷患者の診察を行っていたのは1医療機関であった。今後の集計により、発生状況などが明らかになることが期待される。

6. セアカゴケグモ咬傷の詳細把握のために文献による調査

オーストラリアのセアカゴケグモについては約100例の刺咬例のうち12例が死亡した(The Aust. Mus. Leaflet, No 25, 1972)という表現から12%という高い死亡率が導かれたことが判明した。これは咬傷全体を把握していないので、このデータは今後参考とできないことが明らかとなった。さらに、オーストラリアでは1955年以降死亡者はなく(1956年に抗毒素開発)、抗毒素開発以前の死亡率は推定0.1-0.3%とされた。

7. セアカゴケグモ咬傷に対する自治体の対応を把握するための実地調査

大阪府・大阪市・福岡市ともに現在

保有している抗毒素の使用期限が2014年9月であることが判明した。

D. 考 察

1. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究

本年度は、臨床研究の枠組みの構築、倫理委員会申請、臨床研究保険の加入といった手続きを迅速に終了させたが、結果として症例を蓄積できなかった。臨床医におけるヤマカガシ咬傷の認識を高めるために、本臨床研究の啓蒙目的として、次年度は各種学会発表、誌上発表を積極的に行っていく予定である。また日本中毒センターに情報提供を行う予定としている。

2. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究を開始する以前の臨床データの把握と分析

*R. tigrinus*は線溶亢進型DICを呈する致死性疾患であるが、抗毒素の投与により効果的に治療されていたことが確認された。ヤマカガシ咬傷と診断し、DICを呈している場合には、抗毒素を速やかに投与する必要があり、原因不明の線溶更新型DICを診た場合には、ヤマカガシ咬傷を原因のひとつに考えたほうがよいと臨床医に啓蒙していくこととした。

3. ヤマカガシ抗毒素の力価試験、安定性・安全性確認、血液凝固作用中和力価試験、血管内皮細胞傷害活性阻害試験

日本のウマ抗毒素製剤はすべて

凍結乾燥品であり、有効期間は 10 年である。製造 13 年を経たヤマカガシ抗毒素が製造時と同様の安全性、力価、凝固作用中和力価を持った結果は、このヤマカガシ抗毒素も市販製剤と同じ製法で調製・凍結乾燥されたもので、その安定性から 10 年以上の品質保証が可能と予想されたが、13 年後であってもその安全性、力価、凝固作用中和力価試験においては有効性が証明された。

血管内皮細胞傷害活性阻害試験においては、ヤマカガシ試験毒素には内皮細胞傷害活性があること、さらにこのヤマカガシ内皮細胞傷害活性は、抗毒素では阻害されないことが明らかとなった。このことは、ヤマカガシ毒素の内皮細胞傷害活性の本体が抗原性が弱く抗体を誘導できないか、ほ乳類の体内で速やかに他のプロテイナーゼ等による活性化により抗原性が変化するため、抗毒素で阻害されないという可能性が考えられた。

4. セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究

本年度中のセアカゴケグモ抗毒素の本邦への輸入は再開されなかったが、災害医療センター、香川大学救命センターの両倫理委員会での承認後に臨床研究保険へ加入し、抗毒素が輸入再開され次第、臨床研究が開始できる環境を整備した。

5. セアカゴケグモ咬傷患者数把握のための調査（アンケート調査を含む）

地方自治体によるゴケグモ類の調査は系統的に行われておらず、突然大量のクモが発見される事例があることから医療関係者は、患者が咬まれた地域と今までの分布地域が一致するとは限らないことに留意すべきである。我が国の咬症患者は 3 才～86 才の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、61 才以上では女性の咬症例が多い。

アンケート調査によるプレリミナリーな結果では、多くの医療機関でクモ咬傷事例自体の診療経験がなく、クモ咬傷事例の経験無しとして報告された。残りのアンケート集計により変動する可能性があるが、クモ咬傷事例の発生は少ない可能性がある。

6. セアカゴケグモ咬傷の詳細把握のために文献による調査

セアカゴケグモ咬傷の死亡率を正確に把握することができ、冷静な対応が可能となった。オーストラリアでは 1955 年以降死亡者が発生しておらず、またそれ以前の死因については解明されていないため、さらなる検討を要する。

7. セアカゴケグモ咬傷に対する自治体の対応を把握するための実地調査

抗毒素の使用期限を 2014 年 9 月に迎えることから、その後の対応について検討を要することとなった。

E . 結論

1 . ヤマカガシ抗毒素を用いた臨

床研究

倫理委員会の承認，臨床保険の加入を経て臨床研究を平成 25 年 10 月 1 日より開始した。症例数が 0 であったため，まず第一例目を慎重に行う予定である。年間の目標数は 5 症例（軽症例を含む）である。

2. ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究を開始する以前の臨床データの把握と分析

2000 年以後の 9 症例の詳細検討からヤマカガシ咬傷の病態生理が線溶亢進型 DIC であり，抗毒素が有効であることが明確となった。誌上発表し，多くの臨床医へ啓蒙する。

3. ヤマカガシ抗毒素の力価試験，安定性・安全性確認，血液凝固作用中和力価試験，血管内皮細胞傷害活性阻害試験

2000 年に研究班で製造され凍結乾燥保存されている抗毒素の品質の安全性・力価・血液凝固中和力価について確認した。

血管内皮細胞傷害活性阻害試験においては，抗毒素は血管内皮細胞傷害活性阻害を示さなかった。

4. セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究

臨床研究の枠組みの構築，倫理委員会審査，臨床研究保険の加入を経たが，セアカゴケグモ抗毒素のオーストラリア CSL 社からの輸入が中断してしまい，抗毒素の入手ができない状況となった。

セアカゴケグモ抗毒素の輸入が再開された後に直ちに臨床研究を開始する。

5. セアカゴケグモ咬傷患者数把握のための調査（アンケート調査を含む）

セアカゴケグモは国内での分布域を拡大させ，2013 年現在 29 府県で発見されており，近畿，東海，北九州地域で刺咬被害が増えてきている。

単純アンケートによりセアカゴケグモ咬傷の分布を把握し，さらに詳細アンケートを行うことにより，その臨床像を解明する予定である。

6. セアカゴケグモ咬傷の詳細把握のために文献による調査

オーストラリアでは 1955 年以降死亡者はなく（1956 年に抗毒素開発），抗毒素開発以前の死亡率においても推定 0.1-0.3%とされた。

7. セアカゴケグモ咬傷に対する自治体の対応を把握するための実地調査

抗毒素の使用期限を 2014 年 9 月に迎えることから，その後の対応について継続的に検討していく。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表
なし

2 . 学会発表

1) Hifumi T., Yamamoto A., Sakai A., Abe Y., Kawakita K., Hagiike M., Kuroda Y., Koido Y. Clinical characteristics of Yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) bites: Results from a national survey, 2000-2013 The 14th Joint Scientific Congress of JSICM and KSCCM 2014,2,28 Kyoto

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

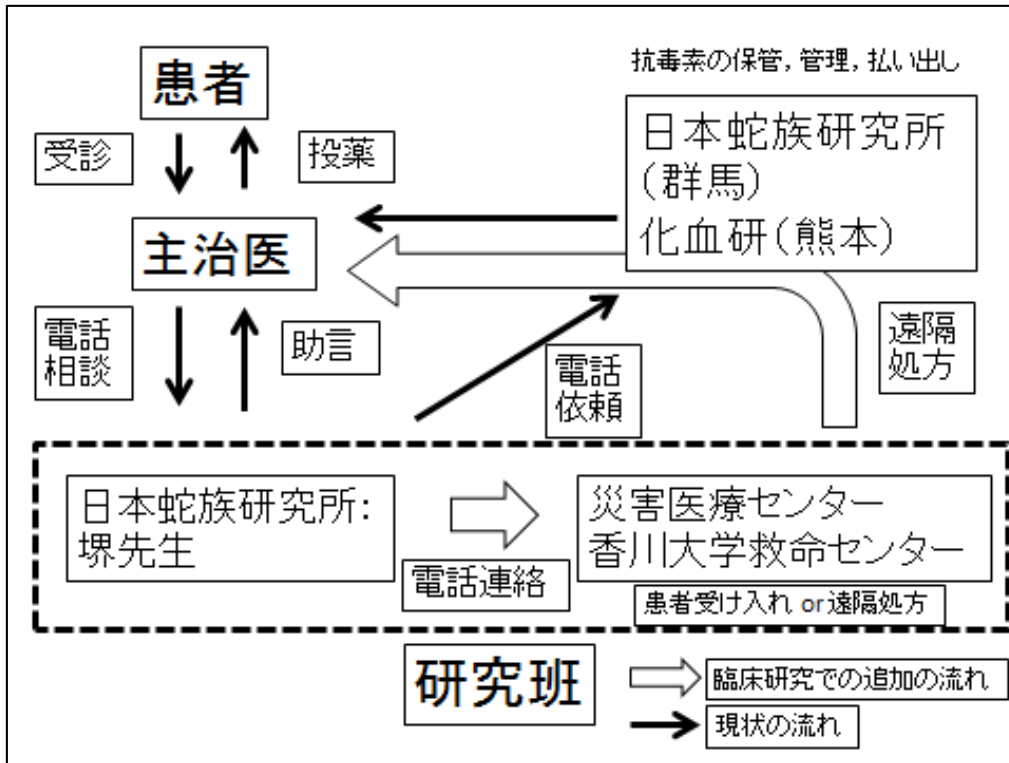


図 1 . ヤマカガシ抗毒素を用いた臨床研究の全体図

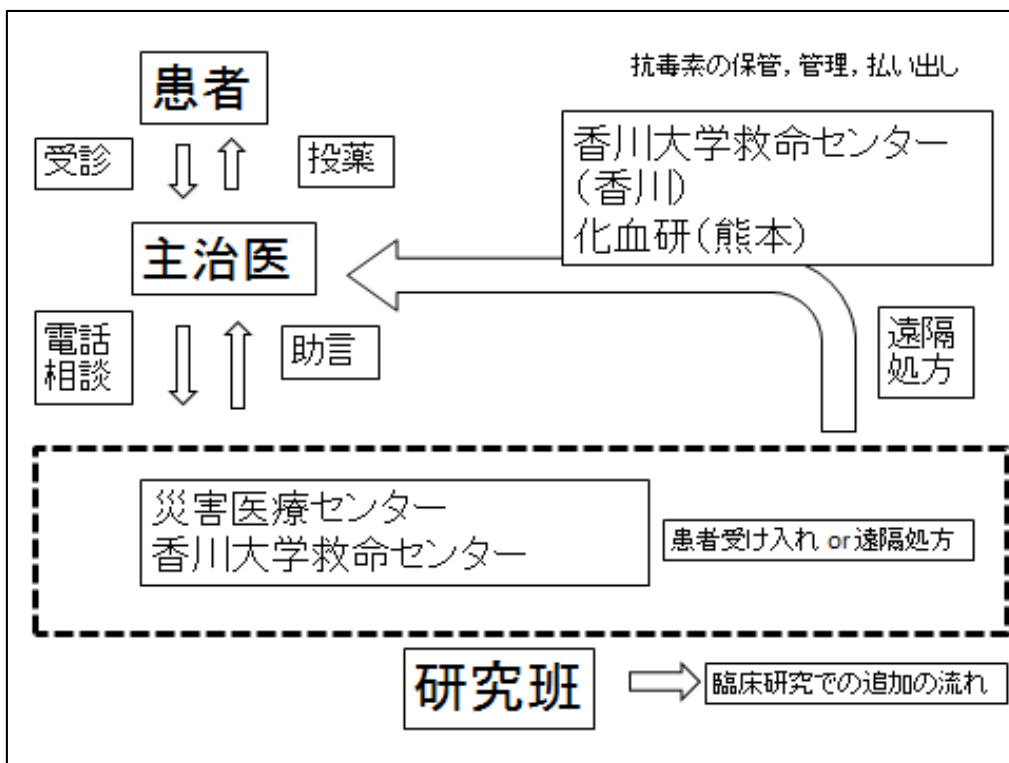


図 2 . セアカゴケグモ抗毒素を用いた臨床研究の全体図

セアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素使用承諾書（同意書）

年 月 日

香川大学医学部附属病院
病院長 殿

住所： _____
患者氏名： _____ 印（男・女）
生年月日： _____ 年 月 日（ _____ 歳）
代理人署名： _____（関係 _____）
代理人署名： _____（関係 _____）

私はセアカゴケグモ・ヤマカガシ咬傷後に重篤な症状を呈しているため、厚生労働省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からセアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素の投与を受けることについて _____ 医師から下記の内容について説明を受け、理解致しましたので、この治療を受けることに同意いたします。

説明内容

1. この治療の目的と意義
2. 予想される効果と副作用
3. 他の治療法の有無とその内容
4. 同意しない場合でも今後の治療に不利益を受けないこと
5. 同意した場合でも随時これを撤回でき、今後の治療に不利益を受けないこと
6. わからない点はいつでも質問し説明を受けられること
7. プライバシーは厳重に守られること
8. 利益相反

医師記入欄

担当医師氏名（自筆）： _____ 印
病院名： _____
診療科名： _____

セアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素使用承諾書（同意書）

年 月 日

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研究代表者
香川大学附属病院救命救急センター 助教 一二三 亨 殿

住所： _____

患者氏名： _____ 印（男・女）

生年月日： _____ 年 月 日（ _____ 歳）

代理人署名： _____（関係 _____）

代理人署名： _____（関係 _____）

私はセアカゴケグモ・ヤマカガシ咬傷後に重篤な症状を呈しているため、厚生労働省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からセアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素の投与を受けることについて _____ 医師から下記の内容について説明を受け、理解致しましたので、この治療を受けることに同意いたします。

説明内容

1. この治療の目的と意義
2. 予想される効果と副作用
3. 他の治療法の有無とその内容
4. 同意しない場合でも今後の治療に不利益を受けないこと
5. 同意した場合でも随時これを撤回でき、今後の治療に不利益を受けないこと
6. わからない点はいつでも質問し説明を受けられること
7. プライバシーは厳重に守られること
8. 利益相反

医師記入欄

担当医師氏名（自筆）： _____ 印

病院名： _____

診療科名： _____

セアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素使用承諾書（同意書）

年 月 日

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班長

一三三 亨 殿

住所：_____

患者氏名：_____ 印（男・女）

生年月日：_____ 年 月 日（ 歳）

代理人署名：_____（関係 _____）

私はセアカゴケグモ・ヤマカガシ咬傷後に重篤な症状を呈しているため、厚生労働省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からセアカゴケグモ・ヤマカガシ抗毒素の投与を受けることについて_____ 医師から下記の内容について説明を受け、理解致しましたので、この治療を受けることに同意いたします。

説明内容

1. この治療の目的と意義
2. 予想される効果と副作用
3. 他の治療法の有無とその内容
4. 同意しない場合でも今後の治療に不利益を受けないこと
5. 同意した場合でも随時これを撤回でき、今後の治療に不利益を受けないこと
6. わからない点はいつでも質問し説明を受けられること
7. プライバシーは厳重に守られること

医師記入欄

担当医師氏名（自筆）：_____ 印

病院名：_____

診療科名：_____

FAX (087-891-2393)で抗毒素研究班事務局までお送りください。

抗毒素使用登録書

年 月 日

使用抗毒素	セアカゴケグモ ・ ヤマカガシ		
抗毒素使用量			
抗毒素製造番号			
主治医氏名	印	病院名・住所・電話番号	
診療科名			
患者ID			
性別	男 ・ 女		
生年月日	年 月 日		
その他			

FAX (087-891-2393)で抗毒素研究班事務局までお送りください。

抗毒素治療報告書

年 月 日

使用抗毒素	セアカゴケグモ ・ ヤマカガシ		
抗毒素使用量			
主治医氏名	印	病院名・住所・電話番号	
診療科名			
患者ID			
性別	男 ・ 女		
生年月日	年 月 日		
現病歴			
既往歴			
現症(主なもの)			
治療経過			
特殊治療の有無	人工呼吸(有、無) 血液透析(有、無) 血漿交換(有、無) 昇圧剤の使用(有、無) トロポンボモジュリン(有、無) FOY(有、無)		

検査日	来院時	投与前	投与後
	年 月 日	年 月 日	年 月 日
WBC	/ μL	/ μL	/ μL
RBC	/ μL	/ μL	/ μL
Hb	g/dL	g/dL	g/dL
Hct	%	%	%
Plt	/ μL	/ μL	/ μL
FDP	μ g/mL	μ g/mL	μ g/mL
Fib	mg/dL	mg/dL	mg/dL
PT	%	%	%
APTT	sec	sec	sec
TP	g/dL	g/dL	g/dL
T-Bil	mg/dL	mg/dL	mg/dL
AST	IU/L	IU/L	IU/L
ALT	IU/L	IU/L	IU/L
LDH	IU/L	IU/L	IU/L
CK	IU/L	IU/L	IU/L
BUN	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Cre	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Na	mEq/L	mEq/L	mEq/L
K	mEq/L	mEq/L	mEq/L
Cl	mEq/L	mEq/L	mEq/L
CRP	mg/dL	mg/dL	mg/dL

重篤有害事象報告書			
		年 月 日	
有害事象が生じた場合には直ちに記入し、FAX (087-891-2393)で抗毒素研究班事務局までお送りください。			
主治医氏名	印	病院名・住所・電話番号	
診療科名			
患者ID			
性別	男・女		
生年月日	年 月 日		
有害事象の内容			
発生日時	年 月 日 午前・午後 時 分		
処置			
経過			
程度	軽症・中等症・重症(生命にかかわる)		
転帰	回復・軽快・死亡・後遺症 ()		
抗毒素との関連	1. 関連有り 2. 関連が否定できない 3. 関連無し 4. 不明		
その他			

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。	

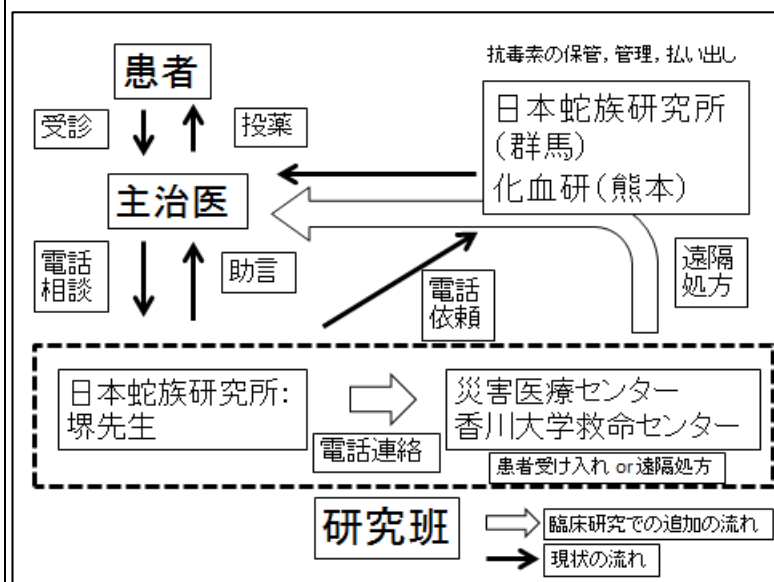
国内におけるヤマカガシ、セアカゴケグモの咬傷例は多くないため、企業は収益性の問題等から抗毒素製剤の国内開発には消極的である。しかし、それぞれの咬傷は、抗毒素治療を行わない場合は死の転帰をとることがある。ところが、現在の日本では承認薬として販売されている抗毒素は存在しない。そこで、ヤマカガシ抗毒素及びセアカゴケグモ抗毒素の有効性・安全性を評価する臨床研究を行う。これらの抗毒素は国内未承認薬であるが、ヤマカガシ、セアカゴケグモの咬傷は、抗毒素を投与しないと、重症化又は死亡する危険性があることから、本臨床研究は人道的観点からも重要である。ただ、これらの抗毒素投与による有効性と安全性については、国内のデータが大変少ないために評価ができない状況である。この目的でそれぞれの咬傷受傷者を対象に抗毒素の投与を行い、その臨床的な有効性と副反応の種類や程度など必要と考えられるデータを収集する。被験者への投与の際、抗毒素の提供と同時に患者およびその家族に十分な説明を行って、同意書を作成した上に、被験者にとって不利益になるような副反応や傷害などの事情が起きた場合は、保険で補てんする。

ヤマカガシ抗毒素は、国内ワクチン製造所（GMP対応準拠）、ヤマカガシ蛇毒研究の国内第一人者及び国家品質管理機関の研究者の知識と技術を集結して作製したものである。一方、セアカゴケグモ抗毒素は、これまでも多くの抗毒素製剤を製造してきたオーストラリアの製造所にて開発された製剤で、同国内にて頻発している同咬傷にて死者を亡くした経緯を持つ。これらの抗毒素製剤を使用した治療法の開発によって、本邦におけるヤマカガシやセアカゴケグモの咬傷に対する安全で有効な投与方法が確立し、もって国民の健康維持に有益な情報を提供できると推定される。

(2) 対象及び方法

対象：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抗毒素投与が必要と判断された患者

方法：ヤマカガシ抗毒素図1に示す。

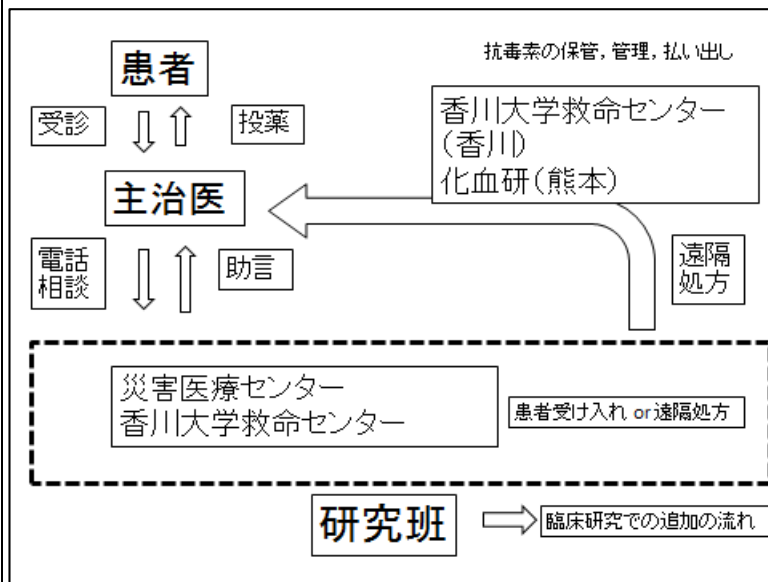


主治医から蛇咬傷などで相談を受けた日本蛇族研究所堺先生がヤマカガシ咬傷と判断し、ヤマカガシ抗毒素の投与が必要と判断した場合には研究班代表者一二三に連絡がある。その時点で、患者の状態と地理的条件を考慮し、災害医療センターないし香川大学救命センターに患者搬送が可能な場合には、転院搬送

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、日本蛇毒研究所（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ている。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にのみ被験者となる。</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（<u>新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業</u>））</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ください。

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ください。

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-二三号)

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来た					
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()					
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