

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究

分担研究報告書

はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素国家検定の SLP 審査導入に関する検討

研究分担者 阿戸 学 国立感染症研究所 感染制御部 部長
研究協力者 松村 隆之 国立感染症研究所 免疫部 主任研究官

研究要旨：はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討するため、抗毒素製剤所（化学及血清療法研究所）、細菌に関する抗毒素製剤担当室である感染研細菌第二部との間で協議が行われ、SLP 様式を整備し、2018 年度末に出検予定のまむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進めることになった。また、2008 年に日中韓で共同作製したまむし標準抗毒素が韓国で枯渇したことを受け、第 2 回 WPR-NCL ワークショップで、韓国から再度共同標準抗毒素の作製を提案されたが、日本、中国は在庫が十分にあるため、韓国が独自で国内標準品を作製し、その品質確認を日本、中国がサポートすることで合意した。平成 30 年度に、韓国国内標準品候補品が感染研に送付され、候補品の品質試験を日本で実施する予定である。

A. 研究目的

我が国で承認されている蛇毒抗毒素製剤には、乾燥はぶウマ抗毒素（はぶ抗毒素）と乾燥まむしウマ抗毒素（まむし抗毒素）がある。抗毒素製剤には、SLP 審査が未だ導入されておらず、課題となっていたため、SLP 導入を検討することを目的とした。

また、WHO ガイドラインが 2016 年に改定され、地域標準品の導入の検討、動物倫理における 3R の遵守・推進が勧奨されている。国際的な動向に歩調を合わせる試みとして、2008 年に日本、中国、韓国が共同研究として製造し、分割して各国で保有している標準品が韓国で枯渇したため、韓国から再度共同で標準品を作製するこ

とが 2016 年 9 月の WPR-NCL 会議で提案された。韓国との標準品の使用方法の違いから、日本と中国においては、当該標準品は十分量が残っている。そのため共通の標準品として作製することは困難であり、韓国での国内標準品の作製について情報共有し、日中でその品質確認をサポートすることで合意した。2016 年に抗毒素の値付けに必要となる韓国のまむし試験毒素（致死および出血）について感染研と韓国でそれぞれ試験を行って試験手順と値付けのすり合わせをおこなった。韓国標準抗毒素候補品の試験の国際間での協調実施について検討することを目的とした。

加えて、3R の推進・検定項目の削除検討のため、はぶ及びまむしの出血毒の評価

にウサギが用いられているものについて代替法を検討すること、また、はぶ出血毒Ⅱの生物製剤基準からの削除を検討した。

B. 研究方法

蛇抗毒素製剤への SLP 導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所である化学及血清療法研究所（化血研）と感染研の抗毒素製剤の製剤担当室である、免疫部第二室および細菌第二部第三室が SLP 導入に関するワーキンググループを結成し、SLP 導入方法ならびに時期について検討することとした。

日中韓次期標準まむし抗毒素候補品の検討

2008 年に、日本、中国、韓国の共同研究として中国で製造した標準まむし抗毒素が、韓国で枯渇したため、次期韓国国内標準品の品質試験についての国際協調について、2017 年度第 2 回 WPR-NCL ワークショップで検討を行った。

（倫理面への配慮）

毒素を使用する実験は、国立感染症研究所戸山庁舎高度安全実験施設において、国立感染症研究所病原体等安全管理規程に従い実施した。動物実験は、動物実験委員会規程に従い、動物実験委員会の承認を得てから行った。

C. 研究結果

蛇抗毒素製剤への SLP 導入の検討

2017 年 8 月 2 日に日本で 1 社のみの抗毒素製剤メーカー（化血研）と感染研との間で協議の場が持たれ、化血研からは、血液製剤への SLP 審査導入と歩調を合わせ

て進めたいとの希望が出された。導入の時期としては、出検予定スケジュールを鑑み、最も出検頻度が高いと考えられるまむし抗毒素製剤に対して試験導入することで進めることが検討された。

2017 年 12 月 6 日に第 2 回協議が行われ、より具体的な SLP 様式の内容、導入スケジュールのアップデートについて話し合われた。その結果、血液製剤の SLP 導入の進捗状況とは独立に、まむし抗毒素で SLP 様式をある程度決定し、2018 年度末に出検予定の製剤で試用、その他の製剤については、2018 年度に出検されたデータを入れ、ドラフトを作ることを目指すことになった。

日中韓次期標準まむし抗毒素候補品の検討

2017 年度第 2 回 WPR-NCL ワークショップで韓国から、韓国標準まむし抗毒素試験への日本ならびに中国 NCL への協力要請とスケジュールについて説明があった。品質管理試験への参加については日本ならびに中国も同意した。試験スケジュールは、2018 年度に候補品製造、試験手順の決定を経て、各国へ候補品、試験毒素を配布し、試験結果を共有し、2019 年度での標準品制定を目指すこととなった。

D. 考察

抗毒素製剤は、年間の出検ロット数が少ないこと、力価試験を国家検定で実施していないこともあり、品質確保をより一層確実にするためには、可能な限り早期に SLP 審査を導入すべきと考えられる。協議においては SLP 試験導入の道筋や SLP 様式の検討も進められており、2018 年度

末の試験導入に向けて順調に推移していると考えられる。

次期標準まむし抗毒素の制定については、日本、中国との在庫状況の違いから、韓国での国内標準品の制定を行い、中国、日本で試験方法や値付けで協調を図ることになった。韓国の標準品使用方法について、中国や日本との相違も明らかになり、WHO ガイドラインが推奨する地域標準品制定を目指した場合における問題点は明確になり、今後の東アジア標準まむし抗毒素制定検討への道筋は確保されたと考えられる。今後国際 NCL ワークショップ等の相互交流を通じて、一層の関係強化が望まれる。

3R の推進・検定項目の削除検討のため、はぶ及びまむしの出血毒の評価にウサギが用いられているものについて、WHO ガイドラインでも示されているように *in vitro* での代替法を検討するとなった。はぶやまむしの出血毒性は血管内皮細胞間隙の拡大や基底膜マトリックスの障害によることが知られており、*in vitro* 試験の開発可能性は十分にあると考えられる。また、はぶ出血毒Ⅱが、ヒトにおいて出血活性がないという研究論文(野崎、沖縄県公害衛生研究所 抗毒素報告書)を踏まえ、はぶ出血毒Ⅱ力価の生物基からの削除に向けた検討を今後の研究課題に加えたいと考えている。

E. 結論

はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討し、2018 年度末に出検予定のまむしウマ抗毒素で SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追随する形で進めることになった。また、韓国の国内標準まむし抗毒素候補品の品質試験を日本、中国が共同で実施し、蛇毒抗毒素の国際共同を図ることになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato K, Kodama A, Hirakawa S, Ato M. Development of a simple permeability assay method for snake venom-induced vascular damage. **Anal Sci**. In press.
- 2) Oh H, Shin J, Ato M, Ma X, Williams D, Han K, Kim JY, Kang H, Jung K, Hanada K, Ochiai M, Van Hung PV, Parka S, Ahna C. The First Meeting of the National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific in 2016. **Osong Public Health Res Perspect** 2017 8(1):91-103. doi.org/10.24171/j.phrp.2017.8.1.13

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし