

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直しに関する研究

研究分担者 高橋 宜聖 国立感染症研究所 免疫部

研究協力者 松村 隆之 国立感染症研究所 免疫部

研究要旨：

乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素等の抗毒素製剤の国家検定における SLP 審査試行について検討するため、抗毒素製剤所（KM バイオロジクス株式会社）、細菌に関する抗毒素製剤担当室である国立感染症研究所細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課との間で協議を行なった。その結果、2020 年 3 月に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素について SLP 審査の試行を行い、その他の抗毒素製剤については省略する形で進めることになった。また、ヒトの血清中には、はぶ毒素（出血 II）に対する十分な抗出血 II 価が含まれているという科学的根拠が得られたため、はぶ毒素（出血 II）の生物学的製剤基準からの削除について検討を行った。まず、KM バイオロジクス株式会社と協議、次に、国立感染症研究所品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間での協議を行った。その結果、現在パブリック・コメント中の生物学的製剤基準の改正案では、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血 II 価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

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 ガイドラインでは、地域標準品や自家標準物質の導入の検討、動物倫理における 3R の遵守・推進が勧奨されている。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、とくにはぶ毒素（出血 II）の生物学的製剤基準か

らの削除を検討することを目的とした。

B. 研究方法

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所である KM バイオロジクス株式会社と国立感染症研究所の抗毒素製剤の製剤担当室である細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課が、SLP 導入に関するワーキンググループにおいて、SLP 導入方法ならびに時期について検討を行った。また、KM バイオロジクス株式会社と免疫部第二室とで乾燥まむしウマ抗毒素についての SLP 相当様式案を作成した。

はぶ毒素（出血 II）の生物基からの削除検討

KM バイオロジクス株式会社と協議、その後、国立感染症研究所品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間で協議を行い、はぶ毒素（出血 II）の生物学的製剤基準からの削除について検討を行った。

（倫理面への配慮）該当なし。

C. 研究結果

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

2021年1月以降にすべての抗毒素製剤が SLP 施行対象となる可能性が生じたことから、乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素等の抗毒素製剤の国家検定における SLP 審査試行について検討するため、抗毒素製剤所（KM バイオロジクス株式会社）、細菌に関する抗毒素製剤担当室である国立感染症研究所細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課との間で協議を行なった。その結果、2020年3月に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素について SLP 審査試行を行い、その他の抗毒素製剤については省略する形で進めることになった。本件は厚生労働省監視指導・麻薬対策課からの合意も得られた。また、KM バイオロジクス株式会社と免疫部とで乾燥まむしウマ抗毒素についての SLP 相当様式案を作成した。

はぶ毒素（出血 II）の生物基からの削除検討

ヒトの血清中には、はぶ毒素（出血 II）に対する十分な抗出血 II 価が含まれているという科学的根拠が得られたので、はぶ毒素（出血 II）の生物学的製剤基準からの削除について検討を行った。まず、KM バイオロジクス株式会社と協議、次に、国立感染症研究所品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間での協議を行った。その結果、現在パブリック・コメント中の生物学的製剤基準の改正案では、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血 II 価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

D. 考察

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

2021年1月以降にすべての抗毒素製剤が SLP 施行対象となる可能性が生じたことから、乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素等の抗毒素製剤の国家検定における SLP 審査試行について検討した結果、2020年3月出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素について SLP 審査試行を行うこととなった。また、2020年12月までに出検予定のない乾燥はぶウマ抗毒素については乾燥まむしウマ抗毒素と製造方法が類似していることから、試行を省略する形で進めることとなった。今後、様式作成過程（承認書の入手、SLP 様式作成など）に十分な時間を確保し、将来の SLP 施行時に間に合うように準備を進める予定である。

はぶ毒素（出血 II）の生物基からの削除検討

ヒトの $\alpha 2$ マクログロブリンがはぶ毒素出血 II（HR2）を阻害することが国際英文雑誌に報告されている（Morine N et al. *Jpn J Infect Dis*, 2018;71(4):286-290.）。

0.18 mg の $\alpha 2$ マクログロブリンで 0.0035 mg の HR2 を完全に阻害することが示されており、前年度に免疫部第二室でも同様の実験結果を再現した。1 回のハブ咬傷での毒量は最大 22.5 mg であり、そのうち HR2 は 2 mg である。すなわち 103 mg の $\alpha 2$ マクログロブリンがあれば阻害できる HR2 量である。一般に血清 $\alpha 2$ マクログロブリン量は男性 1~2 mg/mL、女性 1.3~2.5 mg/mL であり、少なくとも血清 103 mL（ヒト体重 2.6 kg 分の血清量に相当）あれば阻害できると考えられる。小児の血清には成人より高濃度の $\alpha 2$ マクログロブリンが含まれ、成人でも年齢による差はほとんどない。

乾燥はぶ抗毒素の力価試験の 1 つとして、はぶ毒素（出血 II）の出血活性を阻害する力価試験（抗出血 II 価）が生物基に収載されている。しかしながら、はぶ毒素（出血 II）の出血活性は、前述のようにヒト血清中に既存のタンパク質で阻害されることが確認され、はぶ毒素（出血 II）が健康人に健康被害を引き起こすリスクは極めて低いことが判明した。実際、健康ヒト血清 1 リットルには、すでに乾燥はぶウマ抗毒素製剤 1 バイアル（6000 単位）の抗出血 II 価と同等の活性を有するタンパク質が、す

に含まれていることも前年度に免疫部第二室において確認した。これらの科学的知見から、はぶ毒素（出血 II）ならびに本毒素を用いた力価試験を生物学的製剤基準より削除することが妥当ではないかと考えられた。

2018 年 WHO ガイドラインでは、抗致死価を力価試験で必須な試験として位置づけ、抗出血価等は、抗致死活性が担保されていれば既存抗毒素の品質管理に必ずしも必須でないという考えを打ち出している。当該考え方は 2010 年 WHO ガイドラインから記述されていることが確認され、国際的なコンセンサスが得られているものと判断できる。なお、本ガイドラインでは致死率や咬傷例の頻度から、毒蛇をカテゴリー 1（医療上重要度の高いもの）とカテゴリー 2（重要度が劣るもの）に分類しているが、はぶをカテゴリー 1 に分類していることも、当該ガイドラインの適用範囲にはぶが含まれる根拠と考えられる。本考え方に基づけば、はぶ抗出血価 II（HR2）に限らず、はぶ抗出血価 I（HR1）ならびにまむし抗出血価に関しても削除検討項目になるが、今回は学術論文によって実施意義が不透明になった抗出血 II 価について検討を行った。

以上の内容を踏まえ、関係各署との協議の結果、現在パブリック・コメント中の生物学的製剤基準の改正案では、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血 II 価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

E. 結論

乾燥はぶウマ抗毒素、乾燥まむしウマ抗毒素等の国家検定における SLP 審査試行について検討した結果、2020 年 3 月に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素について SLP 審査の試行を行い、乾燥はぶウマ抗毒素等、その他の抗毒素製剤については省略する形で進めることになった。また、はぶ毒素（出血 II）の生物学的製剤基準からの削除を検討した結果、現在パブリック・コ

メント中の生物学的製剤基準の改正案では、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血 II 価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし