

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てきた。今回、2020年5月に1回目の「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の SLP 審査試行を行った。また、2020年5月の生物学的製剤基準改正に関連して本製剤の SLP 様式を更新した。新様式を用いて、2回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を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てきた。その結果、2020年5月の生物学的製剤基準改正において、「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」と「乾燥まむしウマ抗毒素」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てきた。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 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てきた。

（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

これまで、「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ってきた。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤について、2020 年 5 月に 1 回目の SLP 審査試行を行った。また本製剤については、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正に関連して、2021 年 2 月上旬までに KM バイオロジクス株式会社と免疫部とで SLP 様式の更新を行った。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については新様式を用いて 2 回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を省略する形に進めることになっており、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ている。2021 年 7 月からすべての抗毒素製剤が SLP 指定製剤となる予定であるが、「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤は当面出検が予定されておらず、それまでに SLP 様式の作成を行うことにな

っている。

「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、これまで、「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てきた。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てきた結果、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正において、「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

これまで、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤における SLP 様式を整備し、2020 年 5 月に 1 回目の SLP 審査試行を行った。また生物学的製剤基準改正に関連して、SLP 様式を更新した。新様式を用いて 2 回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤については、2021 年 7 月に SLP 指定製剤となって以降も当面の間出検の予定がなく、また「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤と類似した製剤であるため、SLP 様式を作成するのも比較的容易であり、SLP 審査試行を省略することが妥当であると考えられた。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ている。

はぶ毒素（出血 II）の生物基からの削除検討

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てきた結果、2020年5月の生物学的製剤基準改正において、「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。

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、今回、生物学的製剤基準から削除された「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と考えられる。これら「抗出血価」の取り扱いについては、今後も国際的な動向を踏まえながらさらなる検討が必要であろう。

E. 結論

これまで「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 審査について検討してきた。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については2020年5月にSLP 審査試行を行った。また、本製剤について、2020年5月の生物学的製剤基準改正に関連して2021年2月上旬までにSLP 様式を更新した。新様式を用いてもう一度SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤についてはSLP 審査試行を省略する形で進めることになっている。

「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てきた結果、2020年5月の生物学的製剤基準改正において、「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

1. 論文発表

- 1) Han K, Song H, Choi CW, Park S, Kang YS, Jung K, Lee BH, Takahashi Y, Matsumura T, Yamamoto A, Kim YJ, Jee S, Kim J. Standardization of the first Korean national reference standard for snake (*Gloydius brevicaudus*) antivenom. *Toxicol Res*. 2020 Apr 14; 36(4):407-413. doi: 10.1007/s43188-020-00047-0

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし