

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

目 次

課題番号

20000989A 990A	41156	テオフィリンの未熟児無呼吸発作に対する臨床的研究	小川雄之亮	……	1
986A	41203	門脈血行異常症（門脈圧亢進症）に対する適応外使用医薬品（塩酸プロプラノロール）の臨床研究に関する研究	杉町 圭蔵	……	4
987A	42003	潰瘍性大腸炎およびクローン病緩解維持に対するアザチオプリンの有効性に関する臨床研究	日比 紀文	……	11
988A	42020	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するシクロスポリン療法に関する研究	宮坂 信之	……	18
991A	42140	難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究	津谷喜一郎	……	23
992A	42204	輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究	大友 弘士	……	34
	42230	脊髄小脳変性症に対する適応外使用医薬品「ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液製剤（ノイロトロピン）」の開発研究	米田 良三	……	37

輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究

所 属 東京慈恵会医科大学熱帯医学教室
研究者 大友 弘士

分担研究者

- | | |
|-----------------------|------|
| (1) 慶應義塾大学医学部 | 竹内 勤 |
| (2) 宮崎医科大学医学部 | 名和行文 |
| (3) 琉球大学医学部 | 斎藤 厚 |
| (4) 名古屋市立大学医学部 | 太田伸生 |
| (5) 国立感染症研究所感染症情報センター | 木村幹男 |
| (6) 国立国際医療センター研究所 | 狩野繁之 |
| (7) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 | 小嶋茂雄 |
| (8) (財) 生産開発科学研究所薬理部 | 野崎正勝 |
| (9) ノバルチス製薬(株) 薬事部 | 内藤浩志 |

要 旨

わが国における輸入熱帯病や寄生虫症に不可欠であるが、国内では入手困難なオーファンドラッグの確保とその供給体制を維持し、このような疾患に対する適正療法の確立を図るべく確保薬剤の治療効果、副作用などに関する広範な臨床評価を実施して医療環境の改善とその普及を図った。また、オーファンドラッグに関連する必要な研究及び調査も実施した。

1. 研究目的

最近におけるわが国の国際化や感染様式の多様化に伴う疾病構造の変化によって新興、再興感染症に属する多種、多様な輸入熱帯病や寄生虫症の医療対応が重要な問題になっている。しかし、このような患者の治療に必要な薬剤の絶対量は製薬企業の収益性に見合うほど多くはなく、その開発に消極的なのが現状である。そこで、本研究班はこの様な疾患に対するオーファンドラッグを確保し、その安定供給により医療環境の改善を図ると同時にこの問題に関連する広範多岐にわたる研究、調査を行った。

2. 研究方法

1) オーファンドラッグの確保

わが国の国際化の進展とともに増加した輸入熱帯病の中にはマラリアのごとく、毎年死亡例が発生しているなど重篤な疾患が少なくない。また、感染要因の多様化により国内でのアメーバ赤痢、糞線虫症、疥癬、肝蛭症など、多発傾向を示して寄生虫疾患に対する有効な治療薬は国内に流通していない。そこで、医療上のニーズが高い薬剤を厚生省（現厚生労働省）監視指導課の許可を得て海外製薬企業から輸入し、国立医薬品食品衛生研究所での規格試験を実施して医薬品としての適格性を確認した上で全国 18 ヶ所の保管機関に配備し、治療担当医の要請により治験薬の形で無償交付する供給体制を構築した。なお、研究班が確保した薬剤は症例数の多いマラリアに対する抗マラリア薬を中心に 17 製剤に及んだ。

2) 治療研究と倫理面の配慮

研究班から交付するオーファンドラッグは医療上の有用性が高いとはいえ、国内未承認の薬剤であるため、治療を使用する場合はその有用性と予想される副作用などについて十分説明し、研究班が作成した治療承諾書に署名を得ることを治療担当医に徹底した。治療後は担当医に治療報告書の提出を求め、その効果、副作用などに関する臨床評価を行ったが、治療報告書の保全には万全を期し、患者、主治医、医療機関のプライバシーを保護した。なお、必要に応じて使用薬剤の薬物動態を明らかにする目的で血中濃度の定量法を確立したほか、副作用を最小限にとどめる目的で薬剤の毒性、特にメフロキンの心毒性について動物実験で検討した。

3) オーフアンドラッグの開発動向調査

最近の変貌著しい新興、再興感染症に対する新薬の開発動向についても世界レベルで調査し、研究班が確保すべき薬剤の検討資料にした。

4) オーフアンドラッグを必要とする疾患の疫学調査

代表的な輸入熱帯病に属するマラリアの国内発生状況、最近、国内の特定施設に蔓延しているアメーバ赤痢、診断技術の進歩と感染要因の多様化により患者発生が増加している幼虫移行症や肝蛭症の疫学調査を実施した。

5) 他機関との連携

研究推進に強力な情報を得るため WHO、ロンドン熱帯病専門病院、タイ国保健省などと連携を図った。

6) マラリア研修会の開催

国内での死亡例が後を絶たないマラリアの診断、治療研修会を毎年開催し、適正な知識の普及を図った。

7) ガイドラインの策定

合理的な投与設計に基づく熱帯病や寄生虫症の治療を普及させる為、標準療法の策定検討を開始した。

3. 研究成果

1) 確保したオーファンドラッグとその規格試験

研究班が確保した薬剤は、硫酸クロロキン、メフロキン、アーテスネート（50mg,200mg 含有の内服錠及びどうりょう含有の坐薬など 4 種）、グルコン酸キニーネ注射薬、アトバコン・プログアニル合剤、プリマキン、フロ酸ジロキサニド、メトロニダゾール注射薬、スチボグルコン酸ナトリウム、イベルメクチン、リバビリン、トリクラベンダゾール等のほか、旧班から引き継いだスラミン、硫酸キニーネ錠の 17 製剤である。また、これらの薬剤はその有効性と安全性を確保する為国立医薬品食品衛生研究所において品質試験を実施した結果、すべて医薬品としての適格性が確認された。

2) オーフアンドラッグによる医療改善

確保薬剤の中で抗マラリア薬が多いのは、マラリアは病因原虫 4 種の発育期、病態、薬剤耐性の有無などにより薬剤の選択が異なるためであるが、研究班の存在によりわが国のマラリア治療は著しく改善され、熱帯熱マラリアの治療が容易になり、その再燃率や三日熱マラリアの再発率が以前に比して低下した。

また、イベルメクチンは供与量が多いが、これは沖縄県に多い糞線虫症に有効であるほか、最近では疥癬にも有効であることが報告されたためである。さらに、フロ酸ジロキサニド、メトロニダゾール注射液は、最近における感染要因の多様化により熱帯地からの輸入例のほか、男性同性愛間や心身障害施設での伝播が拡大しているアメーバ赤痢に対する適応薬である。なお、重症例に対するデヒドロエメチンが製造中止になったためメトロニダゾール注射液を確保した。

スチボグルコン酸ナトリウムは、日本には存在しないカラアザール、皮膚及び粘膜・皮膚リーシュマニア症の輸入例が散発的に発生しており、その医療対応に貢献している。リバビリンは近年、欧米でアフリカからの輸入例の発生が問題になっているラッサ熱などの初期患者に有効な薬剤であり、旧厚生省や都市立伝染病院の要請によって確保したものである。いずれにしても研究班から供与されるオーファンドラッグによってマラリアなどの輸入熱帯病や国内に根強く残存している糞線虫症などの医療環境は著しく改善されたが、最近、肝蛭症が各地から報告されるようになり、その特効薬であるトリクラベンダゾールを確保した。

3) マラリアの診断、治療研修会の開催

熱帯各地での流行状況の悪化に呼応して輸入例の増加がみられるマラリアの治療は以前よりも著しく改善されたが、診断の遅延による死亡例の発生が増加していることに鑑み、本研究班主催の研修会を逐次、東京（慈恵医大）、大阪（市立泉佐野病院）、横浜（海外勤務健康管理センター）で開催し、その適正な診断と治療に関する啓蒙活動を行った。すなわち、毎年 50 名の募集に対して、東京 56 名、大阪 46 名、横浜 54 名が参加し、活発な質疑応答が展開されるなどマラリアに対する関心の深さが感じられた。なお、平成 13 年 1 月 6 日に日本総合検診学会と日本国際医療団の主催で慈恵医大で開催された研修会にも本研究班が協力したが、この参加者は 106 名であった。

4) マラリアなどの実態調査

輸入熱帯病の中で最も症例数の多いマラリアの発生状況に関する実態調査を実施し、その感染状況を分析した、その結果、1997年113例、1998年105例、1999年119例の発生が確認され、しかも1998年と1999年には各3例の死亡例があることも確認された。また、この調査により多くの症例が本研究班が供与した薬剤によって治療されていることも判明した。さらに、アメーバ赤痢の発生動向に関しても主に心身障害施設、糞線虫症に関しては沖縄県を中心にその疫学調査も行われているほか、死亡例も発生した某県の心身障害施設の対策にも協力した。なお、オーファンドラッグの確保を検討する上で必要な各種蠕虫症の血清診断、マラリア抗原を検出する迅速診断の有用性についても検討した。

5) その他の臨床研究

オーファンドラッグの治療効果と副作用に関する治療疫学的検討を加えたほか、熱帯熱マラリアの治療に汎用されているメフロキンの血中濃度の迅速定量法確立、薬物動態、心毒性に関する実験的検討を行った。なお、これまでの研究成果をもとに治療ガイドラインを策定し、目下その刊行準備中である。

4. 考 察

本研究班はわが国におけるマラリアなど、最近の変貌著しい輸入熱帯病や寄生虫症の医療対応に相応の貢献をしてきたと思われる。しかし、すべての問題が解決したものではなくこの種の研究班活動は今後も必要であると思われる。

5. 研究発表

- 1) 大友弘士、木村幹夫：輸入熱帯病や寄生虫症の治療に必要な稀用薬の入手法について、治療、81：1037-1040（2000）
- 2) 木村幹夫、大友弘士、熊谷正広、広重由可：旅行者によるマラリア診断キットの使用問題、日熱医学会誌、28：1-7（2000）
- 3) 大友弘士：最も適切な感染症治療法 原虫症、小児科、41：853-858（2000）
- 4) 水野泰孝、大友弘士、木村幹夫、竹内勤：本邦における小児マラリアの概況、感染症誌、74：694-698（2000）
- 5) 大友弘士：マラリアとデング熱、Modern Physician、30：1375-1377（2000）

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社