

平成13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3分野

医薬品等開発のための評価方法の開発に関する研究

### 第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

## 第4分野

### 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

## 熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究

所 属 東京慈恵会熱帯医学研究部

研究者 大友 弘士

### 分担研究者

- |                       |       |
|-----------------------|-------|
| (1) 宮崎医科大学医学部         | 名和 行文 |
| (2) 国立感染症研究所感染症情報センター | 木村 幹男 |
| (3) 名古屋市立大学医学部        | 太田 伸生 |
| (4) 琉球大学医学部           | 斉藤 厚  |
| (5) 東京大学医科学研究所        | 岩本 愛吉 |
| (6) 東北大学大学院医学研究科      | 加来 満夫 |
| (7) 国立国際医療センター病院      | 岡 慎一  |
| (8) 東京都立駒込病院          | 高山 直秀 |
| (9) 働生産開発科学研究所        | 野崎 正勝 |
| (10) 国立医薬品食品衛生研究所     | 小嶋 茂雄 |
| (11) ノバルティス・パスツール(株)  | 松本 高明 |

### 要 旨

わが国の国際化とともに増加傾向にある輸入熱帯病や感染要因の多様化によってその発生が問題になっている寄生虫疾患の治療に不可欠なオーファンドラッグの供給体制の強化を図るとともに、それに関連する広範な調査研究を実施した。

#### 1. 研究目的

わが国の国際化とともに増加傾向にあるマラリアなどの輸入熱帯病や、最近におけるライフスタイルや社会情勢の変遷に伴う感染要因の多様化により国内での患者発生が問題になっている寄生虫疾患の治療に不可欠なオーファンドラッグの供給体制を維持・強化すると同時にその効果、副作用の発現状況などに関する広範な調査研究を推進し、日本人患者に対する標準療法の策定を図るとともに、毎年死亡例が発生しているマラリアに対しては適宜医療関係者を対象にした研修会を開催し、医療現場での診断、治療能力を向上させ医療対応の改善にフィードバックさせることにしている。

また、わが国における輸入熱帯病の中で最も症例数が多いマラリアに対しては、患者発生状況に関する実態調査を実施するほか、最近の新興、再興感染症のグローバルな流行動向にも注目し、海外旅行者や現地滞在者の感染防止に不可欠であるが、国内未承認のワクチンに関しても検討を進め、厚生労働行政の推進に必要な研究を実施する。

#### 2. 研究方法

近年、わが国の国際化が進むにつれ、国内には常在しないマラリアをはじめとする輸入

熱帯病の増加を招き、その経過が最も悪性の熱帯熱マラリアによる死亡例が毎年のごとく発生していることが憂慮されているほか、ライフスタイルや社会情勢の変遷に伴う感染要因の多様化により国内においても全国的にアメーバ赤痢、疥癬、肝蛭症、幼虫移行症、沖繩を中心とする南日本では糞線虫症の医療対応が重要な問題になっている。しかし、このような疾患に対する効果的な治療薬の多くが国内では未承認の状態におかれ、医療対応の大きな隘路になっており、研究班が確保しているオーファンドラッグが社会的にも医学的にも極めて重要な存在になっている。

#### (1)オーファンドラッグの確保

最近におけるわが国の輸入熱帯病や寄生虫症の疾病構造の変化とその患者発生状況を考え、本研究班は抗マラリア薬の硫酸クロロキン錠、アーテスネート(50mg錠、200mg錠、50mg坐剤、200mg坐剤)、グルコン酸キニーネ注射液、アトバコン・塩酸プログアニル合剤、リン酸プリマキン錠、抗アメーバ赤痢薬のメトロニダゾール注射液、フロ酸ジロキサニド錠、抗リーシュマニア薬のステボグルコン酸ナトリウム注射液、抗トリパノソーマ薬のスラミン末(溶解し、非経口投与)、メラルソプロール注射液、エフロールニチン注射液、抗ラッサ熱薬のリバビリン錠、抗オンコセルカ症薬のイベルメクチン錠、抗肝蛭症のトリクラベンダゾール錠などの17製剤を選定し、いずれも所定の手続きを経て海外製薬企業から輸入した。なお、これまで研究班が供与していた抗マラリア薬のメフロキン錠は平成13年4月に承認され、10月から発売されたため、研究班ではその供与を中止した。

#### (2)輸入薬剤の規格試験

海外からの輸入製剤はいずれも国内では未承認の医薬品である。そのため、輸入製剤は国立医薬品食品衛生研究所薬品部において規格及び試験方法を確認し、その安全性、安定性を確認した上で薬剤保管機関に配備した。

#### (3)薬剤供給体制の強化

研究班が確保した薬剤の中には迅速な治療開始が求められる抗マラリア薬などが多く含まれるため、治療担当医が必要な薬剤をできるだけ短時間で入手できるように配慮し、薬剤保管機関を22ヵ所選定し(分担研究報告書参照)、単に必要な薬剤を供与するだけでなく、診断や治療相談にも応じられる体制を構築した。なお、この保管機関には倫理面を考慮した所定の書式による供与手続き用紙、標準的な投与方法などを印刷し、配備した。

#### (4)抗マラリア薬の心毒性の検討

マラリアの化学療法に使用される薬剤には300年以上も前から使用されて来た古典的なキニーネのほか、1940年代に登場した合成薬のクロロキンがその選択薬である。しかし、1960年以降、熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性株が熱帯各地に出現したため、現在ではその効果が再評価されたキニーネあるいはその異性体のキニジン、さらに1980年代以降に登場した新規薬剤のメフロキン、ハロファントリン、アーテミスニン誘導体、アトバコン・塩酸プログアニル合剤などが使用されるに至っている。しかし、クロロキンのほか、キニーネ、キニジン、メフロキン、ハロファントリンには心毒性があり、特にハロファントリンでは、QT延長などの心質性不整脈患者への投与は禁忌とされ、その使用が制限されている。そこで、モルモット摘出心臓を用い、抗マラリア薬の心毒性について検討した。

#### (5)輸入マラリアの実態調査

本研究班からの供与件数及び供与量の最も多いオーファンドラッグは抗マラリア薬であ

る。そこで、その背景になっている国内におけるマラリアの発生状況を明らかにする目的で、全国1,667カ所の医療機関を対象にアンケート調査を実施し、その集計成績から患者発生数、罹患状況、治療内容などを分析し、その概要を資料として提示した。

#### (6) オーフアンドラッグの開発動向調査

最近、新興感染症、再興感染症という用語がしばしば使われるようになり、感染症の疾病構造に著しい変貌がみられる。また、本研究班は今日的な意義を有する熱帯病及び寄生虫疾患の治療上不可欠なオーファンドラッグの確保とその供給体制を確立し、医療環境の改善に寄与することを目的としている。そのため、世界規模での新規薬剤並びに新規レジメンを調査し、医療現場にフィードバックさせ、適正な治療を行う上に必要な薬剤情報の提供が必要であり、当該年度においては野崎により、Medlineで2000年以降の報告を中心に検索、調査された。また、コクラン共同研究のシステマティック・レビューにより薬物の適正使用も調査された。

#### (7) 国内未開発の海外渡航者用ワクチン開発動向調査

わが国の国際化が進み年間1,700万人を越える海外渡航者がみられる現在、それらの人達への接種が望まれるワクチンも質的に著しく変貌しているものと思われる。しかし、国内では未承認のため入手困難なワクチンも少なくない。そこで、松本らはデータベースを用いて海外に開発された国内未承認のワクチンを調査し、さらに高山は海外渡航者に対する有用性が高いが、入手困難なワクチンの種類とその重要性などについて調査した。

#### (8) 海外調査

熱帯病に対するオーファンドラッグの入手経路を確立し、国内での使用経験が少ない薬剤使用時の適応、副作用対策の確立、海外渡航者に接種が望まれるワクチンの種類や適応を明らかにする目的で、2001年11月4日から13日まで、大友、木村、高山がロンドン、ミュンヘン、ウィーンに出張、各地の熱帯病、伝染病、旅行医学専門機関の大学、病院などを訪問し、その体制を視察すると同時に関係者と意見交換、討論を交わした。

#### (9) マラリアの診断・治療研修会の開催

輸入マラリアが増加しているといっても、国内すべての臨床医がその経験を有するものではなく、散発的な死亡例の発生につながっているものと思われる。そこで、マラリアの診断、治療、予防に関する正確な知識の啓蒙を図る目的で、2002年2月9日(土)に東北大学臨床講義棟において本研究班主催の研修会を開催し、活発な質疑応答が交わされた。なお、会場設営と進行は分担研究者の加来と岩崎恵美子氏(厚生労働省仙台検疫所長)が担当し、講義は国立国際医療センター研究所の狩野繁之氏(マラリアの今日的意義)、木村(マラリアの臨床、検査、診断)、大友(マラリアの化学療法の実際)、海外勤務健康管理センターの濱田篤郎氏(マラリアの予防)を担当した。

#### (10) その他

十三大都市立感染症指定医療機関等病院長並びに事務長協議会が2001年10月18日に名古屋市アイリス愛知で開催され、研究班から大友が出席が出席した。席上、マラリアなどの熱帯病治療薬の安定供給と保険適応、さらに診断キットの早期認可に関する意見が出された。また、この会議において、大友は「マラリアの診断と治療の最近の動向」と題する講演を行った。

### 3. 研究成果

#### (1) オーフアンドラッグの治療疫学的研究

本研究班の存在とその活動は臨床の第一線の医師達に広く知られることになり、研究班のオーファンドラッグの使用により、該当する疾患の治療環境は著しく改善された。

マラリア：輸入症例の大部分が臨床経過が悪性の熱帯熱マラリアと臨床経過は比較的良性的ではあるが再発傾向が高い三日熱マラリアであり、卵形マラリアと四日熱マラリアは極めて少数である。また、熱帯熱マラリアの治療は、近年熱帯各地に薬剤耐性マラリアが拡散し、その治療が以前に比して困難になっている。そのため、研究班では薬剤耐性マラリアに有効なアーテスネート、アトバコン・塩酸プログアニル合剤などを確保しているが、これらの薬剤の有用性が広く知られ、適切な治療が行われ、以前よりも治療後の再燃率が低下していることが、治療後に提出された治療報告書から明らかになっている。また、熱帯熱マラリアの合併症である脳性マラリア、急性腎不全、ARDS/肺浮腫にはキニーネの非経口投与が救命手段になるが、これらの患者には従来研究班が供与していた二塩酸キニーネや現在供与しているグルコン酸キニーネがよく使用されており、死亡率の低下に結びついているものと思われる。しかし、熱帯熱マラリアによる死亡例が毎年のごとく発生しており、その原因は主に診断の遅延によるためである。

一方、三日熱マラリアと卵形マラリアの両種は、その病因原虫が肝細胞内発育環のヒプノゾイトを形成し、クロロキンなどによる熱発作治療後に引き続き、プリマキンでそれを殺滅する根治療法を実施しなければ、その後の再発阻止が困難であるが、マラリア発生状況に関する実態調査成績によれば、症例の80%以上にプリマキンが併用されていることが判明し、再発率の低下に結びついているものと思われる。

アメーバ赤痢：本症は最近、男性同性愛者間での伝播、エイズ患者の日和見感染、重症心身障害施設での集団感染などの国内感染が輸入症例を凌駕しており、その無症候嚢子保有者に有効なフロ酸ジロキサニドの供与頻度が高くなっている。また、ときに報告される重症患者にはかつて研究班が確保していたデヒドロエメチンが適用されていたが、製造中止になったため、その代替薬としてメトロニダゾール注射液を新たに確保した。しかし、最近メトロニダゾールを適用した重症患者はいずれも回復するには至っていない。なお、HIV感染者に日和見感染したアメーバ症に対する治療効果に関しては、岡らが中心になって詳細な検討が加えられている。

リーシュマニア症：本症は国内には存在しない原虫性疾患であるが、ときにインド亜大陸からの内臓リーシュマニア症（カラアザール）、中近東、アフリカ、南米などからの皮膚リーシュマニア症や粘膜・皮膚リーシュマニア症の輸入症例が散発的に発生しており、いずれもスチボグルコン酸ナトリウムの非経口投与により治癒している。

糞線虫症：本症は熱帯、亜熱帯に広く分布し、国内では沖縄県と鹿児島県の島嶼部が浸淫地である。また、本症では無症候性感染者が少なくない一方、HTLV-1抗体陽性者や免疫抑制療法中の患者に日和見感染を起こした場合は、重篤な播種性糞線虫症を併発する危険が高いことが注目されている。さらに、本症の治療には1987年に承認されたチアベンダゾールや鞭虫症に対する治療薬として1988年に承認されたメベンダゾールなどが使用されてきた。しかし、両剤とも肝機能障害などの副作用の発現率が高く、その安全性が疑問視されてきた。そこで、斉藤らによって本症に対するイベルメクチンの治験が精力的に実施さ

れた結果、本剤は糞線虫症に対する有用性が高く、しかも比較的安全性が高い成績を得ているが、HTLV-1抗体陽性者では駆虫率が低下することも明らかにした。

**肝蛭症：**国内でも散発的な患者発生がみられる肝蛭症には1988年に肝吸虫症などを適応症として承認されたプラジカンテルの治療効果が低く、海外で承認されているトリクラベンダゾールが奏効するとされている。そこで、各種吸虫症に対する治療効果の検討が名和らによって進められているが、現在までのところ肺吸虫症に対しては期待した効果を示さない成績が得られている。

**疥癬：**最近、国内では院内感染、高齢者や免疫不全状態の患者に対する日和見感染症の疥癬が増加しており、その治療効果が高い広域駆虫剤のイベルメクチンの供与頻度が高くなっており、治療報告書の分析により卓越した治療効果を示すことが確認されている。

**その他：**最近、増加傾向にある幼線虫移行症に対しては特異療法が確立されていなかったが、イベルメクチンの効果が注目されており、その効果の検討を開始した。

#### (2) 摘出心臓を用いた抗マラリア薬の心毒性の定量的比較研究

詳細は分担研究報告書に記載してあるが、ランゲンドルフ摘出還流心臓におけるQaTc間隔への影響について観察した結果、キニジン、キニーネ、ハロファントリンはいずれも濃度依存的にQaTcを延長させ、その作用はキニジンが最も強く、キニーネとハロファントリンの効果はほぼ同等であった。

#### (3) 国内マラリア発生状況調査

全国1,667ヵ所に対するアンケート調査により、2000年1月1日から12月31日までの1年間に国内での発生が確認されたマラリア患者は132名となり、これまでの中で最も多い患者発生があったことが確認された。また、患者の内訳は日本人が105例、外国人が27例となり、原虫種別では臨床経過が最も悪性の熱帯熱マラリアが61例、三日熱が56例、卵形マラリアが7例、四日熱マラリアが1例、混合感染が3例、不明が4例と報告された。

熱帯熱マラリアの主な推定感染地はタンザニア、ケニア、ナイジェリア、ガーナ、インドネシアなどが多く、三日熱マラリアのそれは、インドネシア、パプアニューギア、インド、タイ、ブラジルなどであった。熱帯熱マラリアの治療内容をみると、74%以上にメフロキンの単独もしくは他剤との併用療法が実施されており、三日熱マラリアのほぼ70%にクロロキンによる熱発作治療が行われ、引き続き80%以上の患者にプリマキンによる根治療法が実施されていた。いずれにしても、国内マラリアの治療状況をみると、国内に流通し、薬価収載されているキニーネとスルファドキシシン・ピリメサミン合剤はほとんど使用されず、研究班から供与した抗マラリア薬によって治療されていることが判明した。

#### (4) オーフアンドラッグ開発動向調査結果

最近の趨勢であるEvidence based medicineの観点からオーファンドラッグによる薬物治療の客観的評価を行う目的で、2002年のコクラン共同計画のシステマティック・レビューによって薬物の適正使用に関する情報を検索した。その結果、アルテミシニン誘導体は重症あるいは多剤耐性熱帯熱マラリアに対し、用法・用量が適切であれば、全流行地において高い治癒率を示し、さらにメフロキンとの併用により治療期間の短縮に結び付くという情報が得られた。

新規抗マラリア薬の開発に関しては、1999年11月に発足したWHO/TDRと国際製薬協会(IFPMP)とのプロジェクトであるMedicine for Malaria Venture(MMV)がWHOのRoll

Back Malariaのキャンペーンと協同して治療法の開発や新規抗マラリア薬の開発に精力的に取り組んでいることがうかがわれ、下記の成果を知ることができた。

すなわち、FDA が2000年に治療薬のほか予防内服薬としても承認した新規薬剤のアトバコン/プログアニル合剤はメフロキンやドキシサイクリンよりも有害反応が少なく、欧米諸国においてクロロキン耐性熱帯熱マラリアに対する標準的な治療及び予防内服剤として推奨される趨勢である。

さらに、最新の抗マラリア薬である即効性のアーテメターとハロファントリン誘導体のルメファントリン合剤の効果が評価されているほか、クロールプログアニル・ダブソン合剤、アモディアキン、スルファドキシム、ピリメサミンとの3者併用効果、アルテミシニン誘導体の標準投与法の確立、マクロライド系抗生物質とアルテミシニン誘導体との併用効果など、新規開発薬剤だけでなく、既存薬剤の再評価など、生体内有効利用率を低下させない抗マラリア薬の併用療法開発に向けての臨床的、薬物動態学的研究が精力的に進められていることが注目される。

#### (5) ワクチン開発動向調査

最近、海外渡航者が飛躍的に増大し、その中には感染症が蔓延している地域への出国者も少なくない。加えて、日本人旅行者の多くは、概して海外で蔓延している感染症の危険性を過少評価する傾向が高く、ワクチン接種に伴う副作用を過度に恐れていることも少なくない。しかし、日本には存在しないか、あるいは国内での罹患率が極めて低い疾患が発生していることも稀でない。また、このような疾患に対する有効なワクチンが開発され、すでに海外では実用に供されているが、国内未承認のため、わが国では入手困難なワクチンも少なくない。

そこで、本年度は海外諸国に蔓延しており、その予防に実用化されているワクチンの開発状況をPharma Projects, 明日の新薬（テクノミック）などのデータベース並びに海外ワクチンメーカーのWeb site, 製品リストなどから調査した。その結果、国内では入手困難ではあるが、海外ではすでに実用化されている主な製剤には、髄膜炎菌ワクチン、腸チフスワクチン、ダニ脳炎ワクチン、不活化ポリオワクチン、毒素原性大腸菌ワクチン、肝炎混合ワクチンなどがあり、このうち少なくとも腸チフスワクチン、髄膜炎菌ワクチン、ダニ脳炎ワクチンの3種は日本人旅行者や流行地赴任者に対する必要性の高いワクチンと思われた。また、保健所に対するこれらのワクチン需要を予測するアンケート調査は、年度末になったため集計作業が完了するには至らなかった。このほか、開発段階のA型肝炎とサルモネラ菌の混合ワクチン、カンピロバクターワクチン、マラリアワクチンがあり、世界中から注目されているマラリアワクチンに関しては、海外ワクチンメーカー2社から3剤の第2相臨床試験が実施されていることが判明した。

#### (6) 海外出張の成果

英国のロンドン熱帯医学校、熱帯病病院、インペリアル・カレッジ、ドイツのミュンヘン大学、オーストリアのウィーン大学などを訪問し、それぞれの機関の熱帯病関連の研究施設と診療施設を視察して、熱帯病の研究・診療、マラリア治療、マラリア予防ガイドライン、寄生虫学的検査、ワクチン接種、旅行者熱帯病のネットワーク構築状況などに関する広範な情報を収集するとともに、意見交換と討論を行った。

その結果、まずマラリア治療に関しても、合併症のない熱帯熱マラリアにはロンドン熱



帯病病院では、キニーネ3日間の経口療法にドキシサイクリン7日間の併用療法、ウィーン大学ではクリンダマイシンの併用が行われるのが通例であるのに対し、ミュンヘン大学ではメフロキンの経口療法が行われるなど、抗マラリア薬の副作用の認識の違いから選択薬が異なることが注目された。また、ミュンヘン大学では、即効性で半減期の短いアルテミシニン誘導体のアーテメターと半減期の長いルメファントリンとの合剤も使用されており、メフロキンよりも副作用は軽微であるとのことであった。

また、重症熱帯熱マラリアの救命療法には二塩酸塩キニーネの持続点滴が有効であることが広く知られているが、心毒性があり投与中は心電図モニタリングによる監視が必要であるが、インペリアル・カレッジでは血中のキニーネ濃度が許容範囲であったにもかかわらず心毒性を発現した症例を経験したとのことであった。また、不整脈、心電図上にQTc延長を認める患者にはアルテミシニン誘導体のアーテメターやアーツネートの非経口投与が有効と考えられており、これらの製剤は英国では承認されていないが、ロンドン熱帯病病院では使用可能になっていた。また、重症マラリアに対する支持療法に関しては、医療機関あるいは研究者によってかなりの見解の相違がみられた。

薬物によるマラリアの化学的予防に関しては、英国の2001年版のガイドラインでは、熱帯熱マラリアの流行地に赴く場合の選択薬は、メフロキン、ドキシサイクリン、アトバコン・プログアニル合剤を並列の形で挙げており、2001年のドイツのガイドラインでは、メフロキンを取り上げ、アトバコン・プログアニル合剤は、メフロキン耐性地域のタイ・カンボジア、タイ・ミャンマー国境地帯での使用に限定しているなど、英国とドイツのガイドラインにはかなりの相違がみられた。

なお、今回視察した英国、ドイツ、オーストリアなどのトラベルクリニックにおいて、最も接種希望が多かったのはA型及びB型ワクチンであった。このほか、外来には狂犬病ワクチン、不活化腸チフスワクチン、肝炎混合ワクチン、髄膜炎菌ワクチン、不活化ワクチン、ダニ脳炎ワクチンなどわが国では入手困難なワクチンを含む多くのワクチンが常備されており、わが国においても海外渡航者に対する有用性が高い髄膜炎菌ワクチン、腸チフスワクチン、ダニ脳炎ワクチンの早期承認が望まれると思われた。

いずれにしても、今回の出張ではわが国の取組みが立ち遅れている熱帯病対策、トラベルクリニック、薬剤の入手経路の確立、ガイドラインの策定、ネットワークの構築などをつぶさに視察することができ、今後の研究班活動に反映させることができる有意義な経験であったと考えられた。

#### 4. 考察

本研究班は他の課題の研究班のそれとは趣きが若干異なり、本来は厚生行政が取り上げなくてはならない最近の変貌著しい輸入熱帯病や新たな問題になっている新興、再興感染症に属する寄生虫症を取り巻く問題点の解決を図り、その医療環境の改善を目指す役割を担っている。その面では、本研究班はマラリアに代表される輸入熱帯病、南日本に蔓延している糞線虫症、最近全国的に発生している疥癬などの医療対応の改善、さらに研修会の開催による適正治療の普及に著しく貢献しているものと思われる。さらに、これらの疾患の治療に必要な薬剤や予防ワクチンを巡る問題の解決にも積極的に取組み、その承認に向けても協力し、その実態調査により輸入マラリアの現状解明などにも一定の成果を上げた

ものと思われる、

## 5. まとめ

近年のわが国の国際化に伴って増加している輸入熱帯病、ライフスタイルや社会情勢の変遷による感染要因の多様化によって増加している寄生虫疾患などの治療に不可欠なオーファンドラッグの供給体制を構築し、その維持により医療対応の改善に寄与している本研究班は極めて重要な存在であり、その活動は今後も国民衛生の面からのニーズが高いものと思われる。

## 6. 研究発表

- 1) 大友弘士：輸入感染症と稀用医薬品、Med. Technol. 30:298-300, 2002
- 2) 大友弘士：輸血による原虫感染症、総合臨牀、50:209-210, 2002
- 3) 大友弘士：抗マラリア薬、塩酸メフロキン、カレントセラピー、19:1340-1342, 2001
- 4) 大友弘士：薬剤耐性マラリア、臨床検査、45:875-878, 2001
- 5) 大友弘士：マラリアー診断と治療の現況ー、感染、炎症、免疫、31:110-117, 2001
- 6) 大友弘士、早野真史：国内におけるマラリア治療とオーファンドラッグ、Pro. Med. 21:383-387, 2001

---

平成13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3分野

医薬品等開発のための評価方法の開発に関する研究

第4分野

稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

平成14年9月10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