

## 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                   | 木村 幹男 |
| (3) 琉球大学医学部                    | 斉藤 厚  |
| (4) 東京大学医科学研究所                 | 岩本 愛吉 |
| (5) 名古屋市立大学院医学研究科              | 太田 伸生 |
| (6) 東北大学大学院医学研究科               | 賀来 満夫 |
| (7) 国立医薬品食品衛生研究所               | 小嶋 茂雄 |
| (8) 国立国際医療センター                 | 岡 慎一  |
| (9) 東京都立駒込病院                   | 高山 直秀 |
| (10) (財)生産開発科学研究所              | 野崎 正勝 |
| (11) アベンティスパスツール<br>第一ワクチン株式会社 | 檜山 義雄 |

### 要 旨

わが国の国際化、グローバル時代の到来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医療対応に不可欠なオーファンドラッグを確保し、すでに構築しているこれらの薬剤の供給体制の維持、強化を図るとともにこれらに関連する広範な基礎的および臨床的調査研究を展開して医療環境の改善に貢献して来た。

### 1. 研究目的

わが国の国際化やグローバル化が進むにつれ、マラリアなどの国内には常在しない熱帯病の輸入症例が増加しているほか、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って、これまで顧みられなかった疾患、あるいは、国内に根強く残存している寄生虫の感染者が再び増加に転じたり、最近の寄生虫疾患はこれまでにない複雑な疫学相を呈するに至っている。しかしながら、このような最近の変貌著しい寄生虫疾患の治療に必要な薬剤の多くは国内では入手困難である。そこで、本研究班はこれらの疾患の治療に不可欠なオーファンドラッグの確保・供給体制を維持・強化することによって医療環境の改善を図ると同時にオーファンドラッグに関する広範な基礎的、臨床的調査研究を展開し、その成果を医療現場にフィードバックさせることを目標としている。

また、わが国の輸入熱帯病の中で最も症例数が多く、ときにその対応に問題がみられるマラリアに対しては、臨床医の診断と治療能力の向上を期待する研修会を開催するほか、患者発生状況に関する調査を継続し、その実態を究明する。さらに、海外旅行者や現地滞在者に対する必要性が高まっているが、国内では未承認の感染予防ワクチンについても、その調査研究を進めることにしている。

### 2. 研究方法

最近におけるわが国の感染症事情は従来のそれとは一変しており、熱帯病や寄生虫症においても、その対策が世界共通の問題になっているマラリアは、すでにわが国においても代表的な輸入熱帯病になっているほか、高齢化社会を迎えつつある現在の日本では、介護施設での疥癬の蔓延、エイズの関連疾患や性感染症の様相を呈し、加えて重度心身障害施設での集団発生が問題化している赤痢アメーバ症（アメーバ赤痢、アメーバ性肝膿瘍、アメーバ性肺膿瘍）、南九州や沖縄などでは糞線虫症、さらに全国的に散発的な発生がみられる肝蛭症、幼虫移行症などの人畜共通寄生虫症などのほか、クリプトスポリジウム症、ランブル鞭毛虫症、

リーシュマニア症、マンソン及びビルハルツ住血吸虫症など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は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いる。そのため、その入手難を緩和し、医療環境の改善に関与している本研究班の存在は医学的にも社会的にも貢献しているものと思われるが、この目的達成のため当該年度に以下の方法による研究活動を行った。

#### (1) オーフアンドラッグの確保

研究班では、最近における輸入熱帯病や寄生虫症の疾病構造を勘案し、その治療に必要と思われる薬剤を確保した。すなわち、平成 13 年度に確保した薬剤は、抗マラリア薬のニバキン錠 (150mg 塩基)、プラスモトリム (50mg 錠、200mg 錠、50mg 坐剤、200mg 坐剤)、キニマックス注、マラロン錠、プリマキン錠 (15mg 塩基)、抗アメーバ薬のメトロニダゾール注、ジロキサニド錠、抗リーシュマニア薬のペントスタム注、抗トリパノソーマ薬のゲルマニン、アルソパール注、オルニディール注、抗ラッサ熱薬のリバピリン錠、広域駆虫薬のストロメクトール錠、抗肝蛭症薬のエガテンの 17 種、平成 14 年度には抗マラリア薬のリアメット錠とプリマキン錠 (7.5mg) を追加した。このリアメット錠は新規開発抗マラリア薬、プリマキン錠 (7.5mg) は、小児マラリアの治療とプリマキン低感受性三日熱マラリアに対するプリマキンの増量を考えたためである。これらの薬剤はいずれも法に基づく手続きを経て輸入した。なお、研究班が供与していたメフロキン製剤のメファキンは、平成 13 年 10 月から市販されたため研究班ではその供与を中止した。また、ストロメクトールも糞線虫症を適応症として承認され、平成 14 年 12 月から市販されたが、本剤は広域駆虫薬であり、疥癬や幼虫移行症に対して著効性を有し、しかも若干の在庫があるため、引き続き供与を続けることが可能か否かについては現在、担当課に問い合わせ中である。

#### (2) 輸入薬剤の規格試験

研究班確保のオーフアンドラッグはいずれも国内未承認医薬品である。そのため、輸入製剤は薬剤保管機関への配備と患者治療への交付に先立ち国立医薬品食品衛生研究所において規格及び試験方法を確認し、その安定性と安全性を確認した。

#### (3) 薬剤供給体制の確立

平成 13 年度に確立した薬剤供給体制の強化を平成 14 年度も維持し、保管機関には倫理面を考慮し、薬剤供与申請書、患者の同意書、治療報告書など、所定の様式による供与関連の手続き用紙を印刷の上、配備した。

#### (4) オーフアンドラッグによる治療効果の判定と考察

特に患者数が多く、薬剤の交付件数が多いマラリア、糞線虫症、赤痢アメーバ症、疥癬に関しては、比較的多数の治療成績が集積され、現在両年にわたる治療疫学的な解析が行われており、次年度もこの臨床研究を継続し、3 年間の成果を集約する予定である。

#### (5) マラリアの実態調査

抗マラリア薬のメファキン承認後、薬剤の交付申請が減少しているとはいえ、輸入熱帯病の中で圧倒的に症例数が多く、しかも医療対応に少なからぬ問題が生じているのはマラリアである。そこで、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、全国約 1,700 ヶ所の医療機関に対するアンケート調査を実施し、その集計成績からわが国における輸入マラリアの実態究明を研究年度の両年に亘って実施した。

#### (6) 抗マラリア薬の心毒性の実験的検討

マラリア治療に使用されるキニーネ、キニジン、メフロキン、ハロファントリンなどの抗マラリア薬は、心電図上の QT 延長、それに続発する torsades de pointes、心室性頻脈あるいは徐脈、さらに心停止による死亡例の発生など、心血管系副作用が報告されている。

そこで、モルモット摘出心臓を用いたランゲンドルフ心臓還流法により、キニジンを陽性コントロールとし、キニーネ、ハロファントリン、メフロキンに関する QaTe 間隔の変化に関する実験的検討を行った。

#### (7) オーフアンドラッグの開発動向調査

オーフアンドラッグの適正な使用のためには、診断・治療などに関する最新情報の収集が不可欠である。熱帯病のなかでマラリアは依然としてコントロール困難な寄生虫症であり、撲滅のために国際的にいくつかのプログラムが繰り返し実施されている。そこで薬剤耐性マラリアおよび熱帯熱マラリアの薬物治療に関する開発動向情報を客観的評価として evidence-based medicine (EBM) の観点から調査した。

次に最近、疥癬の治療目的にイベルメクチンが使用されはじめた。イベルメクチンは糞線虫症用薬として承認・上市されたが、今後も疥癬に対する適応を取得する予定はないとのことである。そこで、疥癬におけるイベルメクチン適正使用に関する情報を調査した。

#### (8) 国内未発売の海外渡航者用のワクチンに関する調査

海外旅行者の増加に鑑み、海外赴任者や旅行者に必要なワクチンの海外での開発状況、日本からの渡航者に必要性の高いワクチンを選定し、保存条件や取扱いの簡便性などを検討した。さらに、海外渡航者に必要性が高いが、国内未発売のワクチンの需要を予測する目的で、各地の保健所に対するアンケート調査を実施した。

### (9) 海外調査

平成13年度には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調査し、熱帯病、伝染病、大学や病院の旅行医学専門機関を訪問し、情報交換を行う目的で、ロンドン、ミュンヘン、ウィーンに3名が出張した。

平成14年度には熱帯医学、寄生虫学、旅行医学の研究・診断・診療センターであるスイス熱帯医学研究所を視察し、わが国の輸入感染症に対する対応体制の構築に資するため、1名がバーゼルに出張した。

### (10) マラリア診断治療研修会の開催

最近、その医療対応に問題が生じているマラリアに対する正確な知識の啓蒙を図るため、2002年2月9日に東北大学医学部において本研究班主催の標記研修会を実施し、活発な質疑応答が交わされた。また、本年度は2003年3月8日に名古屋市立大学医学部において開催する予定である。

## 3. 研究成果

### (1) オーファンドラッグの供与実績

平成13年度に全国の薬剤保管機関に備蓄した薬剤は、プリマキン(15mg、7.5mg塩基)の1,460錠、ストロメクトール(3mg x 4)510箱、キニマックス(250mg x 3A)266箱、メファキン(250mg x 4)、エガテン(250mg x 4)85箱、メトロニダゾール注射液(500mg x 20)10箱などをはじめ15製剤に及んだが、緊急用にWHOから2人分のみ譲渡された抗リーシュマニア薬のアルソバールとオルニディールのみは本部で保管した。また、平成14年度(平成15年1月31日現在)に配備した薬剤はプリマキン1,630錠、ストロメクトール456箱、キニマックス300箱、エガテン190箱、ニバキン(150mg塩基)105箱、ジロキサニド(500mg x 30)68箱などの順に14種に及んだ。また、治療後の報告書の提出状況は必ずしもよくないが、研究班からの供与薬剤によって治療されたことが確認された症例は、平成13年度は、疥癬の103例が最も多く、次いでマラリア59例、糞線虫症50例、アメーバ症10例、肺吸虫症、幼虫移行症6例などであり、平成14年度は疥癬142例、マラリア40例、アメーバ症16例、糞線虫症3例などであったが、薬剤の供与実績をみると、これらの数値を凌駕する患者があった筈である。

### (2) 治療研究

各分担研究者により、それぞれの疾患に対するオーファンドラッグの臨床評価に関連する研究が進められたので、以下にその概要を示す。

#### ①マラリア

両年度に各分担研究者が扱ったマラリア患者に対する医療疫学的な解析を実施し、現在もその作業を継続中である。その結果、すでに承認されたメファキンを含め、研究班が確保した抗マラリア薬はいずれも良好な治療効果を示し、特記すべき副作用も少なかったが、新薬のマラロンに関しては、現在のところ適用例が少なく、さらにデータの集積が必要である。

#### ②アメーバ症

アメーバ性肝膿瘍、腸アメーバ症、無症候性シストキャリアなどに対するシスト駆虫薬であるジロキサニドの効果を検討した。患者の背景にはHIV陽性の男性同性愛者が多くを占めていたが、投与中の副作用はなく、再発例もなく治療効果は良好であった。

#### ③糞線虫定

1987年に承認されたミンテゾールに代わる治療薬として注目されたストロメクトールの効果とその用法・用量を検討し、その200 $\mu$ g/kg投与は100 $\mu$ g/kg投与に比較して、HTLV-1との重複感染において、治療1ヵ月後の駆虫率の改善がみられることが判明した。

#### ④疥癬

多くの治験成績から疥癬に対する有効性が認められ、引き続き投与方法の標準化を進める作業を継続中である。

#### ⑤吸虫類

肺吸虫や肝蛭に対するビルトリシド、エガテンなどの効果を臨床的に検討し、肝蛭にはビルトリシドよりも卓越した効果を示すが、肺吸虫にはビルトリシドの方が効果的であることを明らかにした。

#### ⑥幼虫移行症

とくにイヌ回虫やブタ回虫に対するエスカゾールの効果ならびにその投与方法設定の作業を進めている。

### (3) 薬剤規格試験

研究班が新規導入した「フラジール注射液」と「エガテン錠」の含有規格、性状、確認試験、純度試験などの品質規格を開発整備し、医薬品として用いるのに必要な品質が保持されていることを確認した。また、引き続き「アーテスネット注射液」と「リアメット錠」について規格及び試験方法の開発整備中である。

### (4) マラリアの実態調査

全国約1,700ヵ所に対するアンケートによるマラリアの発生状況を調査し、平成13年度に検出した132例

の感染状況に関してはすでに報告した。平成 14 年度の患者総数は現在のところ 79 例と少なく、うち 61 例(男 45, 女 16) が日本人、18 例(男 15, 女 3) が外国人であった。種別は熱帯熱マラリア 34 例、三日熱マラリア 39 例、卵形マラリア 2 例、四日熱マラリア 1 例、混合感染 2 例、不明 1 例であった。また、熱帯熱マラリアの感染地はアフリカの 27 例が多く、これにパプアニューギニアの 4 例とインドネシアの 3 例が続き、三日熱マラリアでは、パプアニューギニア 12 例、インドネシア 11 例、インド 4 例、その他 5 例であった。治療内容では、メファキンの単独使用または他剤との併用例が多く、重症例にはキニマックスの使用例が多く、研究班が供与を開始したマラロンの使用も 4 例報告された。三日熱マラリアにはほとんどの例にニバキンが使用されていたが、ファンダールの使用例もあった。しかし、プリマキンによる根治療法が行われていない症例もかなりみられた。

#### (5) 抗マラリア薬の心毒性

本研究に使用した 4 種の抗マラリア薬はいずれも臨床使用されている薬剤であり、その心毒性に関する基礎的検討も行われ、キニジンとハロファントリンに関しては、HERG の阻害作用を呈するという報告がある。しかし、複数の抗マラリア薬の心血管系副作用を比較した研究は未だなされていない。本研究の結果は、これらの抗マラリア薬が濃度依存的に QaTc 間隔延長作用を有することを示す一方、メフロキンは今回の実験において延長を示さなかった。その理由として、メフロキンは他の 3 剤とは異なり、K チャンネルではなく、Ca チャンネルを阻害する可能性が示唆されており、このため QaTc 間隔延長がみられなかったものと思われる。その反面、K チャンネル阻害効果を有するとされる他の 3 剤においては、濃度依存的な QaTc 間隔延長が観察され、本研究に用いた方法は、新規抗マラリア薬に対する心血管系毒性評価法として有用であることが示された。したがって、その治療においては、心血管系副作用のモニタリングと同時に、血中薬物濃度を測定して副作用回避に努める必要があるものと考えられる。

#### (6) オーフアンドラッグの開発動向調査結果

EBM を実践するための最も有用な情報インフラとされるコクラン共同計画のアウトカムであるコクラン・ライブラリーのシステムティック・レビューによればアルテミシニン系薬物は重症あるいは多剤耐性熱帯熱マラリアに対し高い治癒率が認められ、メフロキン併用は更に有用である。

1999 年に発足した MMV (Medicines for Malaria Venture) は研究開発だけでなく直ちに臨床使用できる薬剤の開発を世界戦略として実施し、多大な成果をあげつつある。作用発現が速い薬物と長い半減期を持つ薬物の併用を固定処方・固定製剤として新規開発し、2000 年に FDA が承認した Atovaquone/Proguanil 合剤 (Malarone) に続いて 2001 年には Lumefantrine/Artemether 合剤 (Riamet) が上市された。コクラン・ライブラリーによれば mefloquine/artesunate 合剤より優れているかどうかはまだ明瞭とはいえない。現在、プリマキン類縁の tafenoquine が承認待ちとなっている。なお、2002 年は Plasmodium falciparum のゲノム解析完了とともにベクターである Anopheles gambiae のゲノム解析も行われ、マラリア撲滅にとって記念すべき年であることが強調されている。

イベルメクチンの疥癬への適応はフランスで承認されており、有効で安全な療法に関する有用な情報が集積されつつある。

インターネット情報は専門家向けと一般情報に 2 分化が進行し、流行地発信の情報がそろいつつある。なお、本班により熱帯病の薬物治療に関して専門家を対照としたホームページが開設されている。

#### (7) ワクチン問題

国内では未承認ではあるが、国外で流通または開発されている海外渡航者に必要なワクチンについて調査し、その需要予測を行うためにアンケート調査を実施し、現在集計中である。また、確保が必要と思われるワクチンのうち、試験的に不活化腸チフスワクチンと髄膜炎菌ワクチンを輸入し、その安全性などに関する臨床評価を実施すべく準備を整えている。

#### (8) 海外調査の成果

スイスにおける熱帯医学、寄生虫学、旅行医学の研究、診断、診療センターであるスイス熱帯医学研究所を訪問、マラリアの診断体制、寄生虫検査診断体制、オーファンドラッグ供給体制などをつぶさに視察し、情報交換を行ったほか、幼虫移行症治療のプロトコール、その他の抗寄生虫薬に関する情報を得ることができた。この成果は今後の研究班活動に十分反映させることができると思われる、

#### 4. 考察・まとめ

本研究班は最近の変貌著しい輸入熱帯病や国内での発生が問題化している寄生虫症などの治療に必要なオーファンドラッグの供給体制を維持し、その入手難の緩和を図ると同時に治療効果、副作用の発現状況などに関する情報を集積し、医療現場にフィードバックして医療環境の改善に資することを目的にしている。その意味で他の研究班活動と趣きがかなり異なるが、社会的、医学的なニーズはかなり高いものと考えられる。さらに、海外渡航者に必要なワクチンの問題にも取り組んでおり、研究成果に基く提言を行うべく、研究活

動を行っている。

近年のわが国の国際化に呼応して増加している輸入熱帯病、感染要因の多様化によって増加している寄生虫症などの治療に不可欠であるが、国内では入手困難なオーファンドラッグの供給体制を構築し、その維持により医療環境の改善に寄与してきた。

#### 5. 研究発表

- 1) 大友弘士、水野泰孝：寄生虫症、原虫症の変遷、一新世紀の感染症学（上）、日本臨床 61, 増刊 2, 60-67 (2003)
- 2) Mizuno Y, Makioka A, Kawazu S, Kano S, Kawai S, Akaki M, Aikawa M, Ohtomo H: Effect of jasplakinolide on the growth, invasion, and actin cytoskeleton of *Plasmodium falciparum*. Parasitol Res, 88 : 84-848 (2002)
- 3) 大友弘士：輸血による原虫感染症、総合臨床、51 : 209-210 (2002)
- 4) 大友弘士：輸入感染症と稀用医薬品、Med Technol 30 : 298-300 (2002)
- 5) 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、Prog. Med. 21 : 383-387 (2001)
- 6) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S, Takeuchi T.: Inhibition of encystation of *Entamoeba invadens* by wortmannin. Parasitol Res. 87 : 371-375 (2001)
- 7) 大友弘士：マラリアー診断と治療の現況一、感染、炎症、免疫、31 : 110-117 (2001)
- 8) 名和行文：幼虫移行症、今日の治療指針 2002 : 1267-1269. 医学書院 (2002)
- 9) 中村 (内山) ふくみ、名和行文：寄生虫 (原虫、蠕虫) 感染症、総合臨床、51 : 685-692 (2002)
- 10) Nakamura-Uchijyama F, Mukae H, Nawa Y: Paragonimiasis: a Japanese perspective. 23 : 409-420 (2002)
- 11) 大日輝記、古賀哲也、城戸真希子、師井洋一、占部和敬、古江増隆、名和行文：イヌ鉤虫幼虫による皮膚幼虫移行症と考えた 1 例。西日本皮膚科、64 : 452-455 (2002)
- 12) Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashima Y, Yamamoto S, Sakatani M.: Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral *Larvamigrans*. Intern. Med. 41 : 6-478-482 (2002)
- 13) Ishii Y, Nakamura-uchiyama F, Nawa Y: A praziquantel-ineffective fascioliasis case successfully treated with triclabendazole. Parasitol, Int, 51 : 205-209 (2002)
- 14) 中島誠、田島和周、平野照之、内野誠、中村 (内山) ふくみ、名和行文：脳有鉤囊虫症-20 年後の再感染がうたがわれた 1 例。臨床神経学、42 : 18-23 (2002)
- 15) Kimura M, Suzaki A, Matsumoto Y, Wataya Y, Ohtomo H: Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J. Travel Med. 10 : in press (2003)
- 16) 木村幹男：マラリアにおける診断と治療の現況、感染症誌、76 : 585-593 (2002)。
- 17) Saito-Ito A, Akai Y, He S, Kimura M, Kawabata M: A rapid, simple and sensitive flow cytometric system for detection of *Plasmodium falciparum*. Parasitol Int. 50 : 249-257 (2001)
- 18) Kimura M, Yamamoto Y, Takahashi T, Yamada K, Washizaki K, Hitani A, Nakamura T.: Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever and a favorable response to high-dose corticosteroid therapy: report of case. 4th Asia Pacific Travel Health Conference, Shanghai (2002)
- 19) Kinoshita, J., Yamada, H., Minematsu, T., Kimura, M. & Ohtomo, H. : Evaluation of anti-malarial cardiotoxicity by using guinea-pig isolated perfused hearts. 3rd European Conference on Travel Medicine. Florence, Italy (2002)
- 20) 平田哲生、斉藤厚：糞線虫症、化学療法の領域 17:59-63 (2003)
- 21) 平田哲生、座覇修、内間康文、斉藤厚、他：糞線虫症に対する消毒薬の殺虫効果の検討。環境感染、17:346-348 (2002)
- 22) Zaha, O, Hirata, T., Kinjo, F., Saito, A. & Fukuhara, H. : Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. J. Infect. Chemother. 8:94-98 (2002)
- 23) Ida, S., Tachikawa, N., Nakajima, A., Daikoku, M., Yano, M., Kikuchi, Y., Yasuoka, A., Kimura, S. & Oka, S. : Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. Clin. Infect. Dis. 34:379-385 (2002)
- 24) Oka, S., & Yasuoka, A. : Current status of HIV infections in the AIDS Clinical Center. Intern. Med. 41:58-59 (2002)
- 25) Yamaguchi, T., Hashimoto, S., Oka, S., Yoshizaki, K., Kimura, S., Fuutake, K. & Shirasaka, T. : Physical condition and activity of diary living among HIV-infected patients through blood products in Japan. J. Epidemiol. 12:383-393 (2002)
- 26) Yamada, T., Kaji, N., Odawara, T., Chiba, J. Iwamoto, A. & Kitamura, Y. : Proline 78 is crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human leucocyte antigen. J. Virol. 77:1589-1594 (2003)

- 27) Tobiume, M., Takahoka, M., Yamada, T., Iwamoto, A. & Natsuda, M. : Inefficient enhancement of viral ineffectivity and CD4 downregulation by human immunodeficiency Virus Type 1 Nef from Japanese long-term nonprogressors. *J. Virol.* 76:5959-5965 (2002)
- 28) Takahashi, T., Hitani, A., Yamada, T., Nakamura, T. & Iwamoto, A. : Desensitization to fluconazole in an AIDS patient. *Annal Pharmacother.* 35 : 642-643 (2001)
- 29) Okamura-Noji, K., Sasai, K., Zhang, R., Kavaguchi, H., Maruyama, H., Tada, T., Takahashi, H., Okazaki, M., Miida, T., Sakuma, N., Kimura, G., Ohta, N. & Yooyama, S. : Cholesteryl ester transfer protein-deficiency causes slow eggs embryonation of Schistosoma japonicum. *Biochem. Bioph. Res. Com.* 286 : 305-310 (2001)
- 30) 小嶋茂雄、島田弘康、橋本正晴、苗代一郎、中島芳人、門田利人、三宅幸雄、森田健、岩田明裕、竹内正紀、酒井喜代志、鈴木専二、松澤利明、奥田秀毅、井上達、林真、長谷川隆一、奥田晴宏、高田幸一 : 原薬及び製剤中の不純物の安全性確認に関する Q&A, *医薬品研究.* 33 : 17-27 (2002)
- 31) Izutsu, K. & Kojima, S. : Excipient Crystallinity and its Protein-Structure-Stabilizing Effect during Freeze Drying. *J. Pharm. Pharmacol.* 54 : 1033-1039 (2002)
- 32) Kotori, N., Aoyagi, N. & Kojima, S. : Mass variant tests for coating tablets and hard capsules ; rational application of mass variation tests. *Cbem. Pharm. Bull.* 50 : 1176-1180 (2002)
- 33) Yoshioka, S., Aso, Y. & Kojima, S. : Different molecular motions in lyophilized protein formulation as determined by laboratory and rotating frame spin-lattice relaxation times. *J. Pharm. Sci.* 91 : 2203-2210 (2002)
- 34) 高山直秀 : 海外渡航と狂犬病、検査と技術. 30 : 703-705 (2002)
- 35) 高山直秀 : 狂犬病の現況、日本救急医学会誌. 13 : 358-360 (2002)
- 36) 高山直秀, 菅沼昭彦, 笠井大介, 倉井大輔 : 外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病暴露後発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体 : *感染症雑誌.* 76 : 882-887 (2002)

6. 知的所有権の取得状況

該当するものなし