

平成15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

目 次

第3分野

課題番号

20030917A KH31028	非晶質の特異性を活かしたバイテク薬物および超難溶性薬物の製剤化とその評価	吉岡澄江 …… 1
918A KH31029	ハイ・スループット遺伝毒性試験系の開発	能美健彦 …… 10
919A KH31030	バイオテクノロジー応用医薬品等の評価技術の開発	川崎ナナ …… 18
920A KH31031	医薬品等における汚染菌および汚染菌体成分検出のための正当な評価と新試験法の開発に関する研究	棚元憲一 …… 27
921A KH31032	動物を用いたヒト型薬物代謝酵素誘導能検索法と薬物動態における変動巾を規定する因子に関する研究	大野泰雄 …… 33
922A KH31033	医薬品開発と再生医学への応用を目指した細胞成熟制御法の開発	藤本純一郎 …… 43
923A KH31034	創薬における毒性回避のための戦略：cDNAマイクロアレイ解析による関連分子の探索と毒作用予見技術の確立	井上 達 …… 48
924A KH31035	新機能素材の食品化学的評価と分析に関する研究	合田幸広 …… 58
925A KH31036	医薬品の適性使用に向けたヒト薬物代謝特性の解析・予測支援システムの構築とハイスループット試験系についての研究	頭金正博 …… 67
926A KH31037	多剤併用療法に則した新しい迅速結核菌薬剤感受性試験法の開発	山崎利雄 …… 74
927A KH31038	食中毒菌および毒素のレセプター結合能等を応用した検査法の開発とその評価法の確立	山本茂貴 …… 83
928A KH32081	DNA-カチオン性脂質複合体製剤の保存安定性の評価法に関する研究	阿曾幸男 …… 90

第4分野

929A KH41039	ボツリヌスA～F型神経毒素を用いたジストニア等の治療方法の確立	小熊恵二 …… 97
930A KH41040	小児先天異常症の原因遺伝子の解明と治療法の開発に関する研究	奥山虎之 …… 101
931A KH42074	熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究	名和行文 …… 105
932A KH42075	新生児臨床試験組織の育成と新生児用医薬品開発の科学性・倫理性に関する研究	山崎俊夫 …… 115

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 宮崎大学 副学長

研究者 名和 行文

研究要旨 国内では稀な熱帯病・寄生虫症に対する稀少薬の確保とその円滑な供給体制を確立し、同時に、これらの薬剤の治療効果や副作用に関する総合的な臨床研究を展開して、その成果を医療現場にフィードバックし、医療環境の質的向上に貢献した。

分担研究者

- (1) 東京慈恵医科大学 大友弘士
- (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 齋藤 厚
- (5) 東京大学医科学研究所 岩本愛吉
- (6) 東北大学医学部 賀来満夫
- (7) 国立国際医療センター 岡 慎一
- (8) 都立駒込病院 高山直秀
- (9) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部
小嶋茂雄
- (10) アベンティス・パスツール
第一ワクチン(株) 檜山義雄
- (11) (財)生産開発科学研究所
野崎正勝

A. 研究目的

近年の急速な国際化による海外旅行者の増加に伴って、国内には常在しないマラリアなどの輸入熱帯病が増加している。また、生活の多様化により、食材やペットを介して感染する人獣共通寄生虫症も新興・再興感染症として問題となっている。性行為の多様化による性行為感染症としての赤痢アメーバ感染症も特に都市部で問題化している。マラリアや赤痢アメーバ感染では毎年のように死亡例も報告され

ている。しかし、これらの輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症の治療に必要なかつ最適な薬剤の多くは、国内では未承認のため、治療の隘路となっている。本研究では、これまで厚生省（現厚生労働省）・HS財団の支援を受けて構築してきた輸入熱帯病や寄生虫症に対する稀少疾病用医薬品の輸入・供給・治療方針の策定・広報活動などの体制を維持するだけでなく、薬剤耐性マラリア治療薬、肝蛭症治療薬等の新規開発薬剤の導入を図り、それらの安全性の確認、治療効果、副作用情報などのデータの集積を行なうことで、日本人患者に対する標準療法を確立する。また、輸入熱帯病、新興・再興寄生虫症に対する医療現場での診断・治療能力向上のために、これまで実施してきた研修会などを継続拡大して、医療対応の充実を図る。さらに旅行医学会、熱帯医学会、空港検疫所などと連携を図り、世界の新興・再興感染症の流行状況を把握しながら、緊急度の高い医薬品を確保し、厚生労働行政の推進に必要な協力を行なう。

B. 研究方法

海外渡航者や赴任者の増大につれて輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症が社会問題となっている。近年ヨーロッパではラッサ熱やアフリカトリパノソーマ症の輸入例が発生しており、我が国でも、同様な状況になることが危惧される。しかし、これらの患者の絶対数が多くないため、国内での治療薬の開発研

究は進んでいない。本研究では、医療上の必要性が高い薬剤を所定の手続を経て海外から輸入し、国立医薬品食品衛生研究所で規格試験を実施した上で患者治療に適用し、その治療効果を集約して検討し、日本人患者に対して最も適切な使用法、用量を策定して標準療法を確立することを目指す。

1) 稀少疾病治療薬の確保

最近の輸入熱帯病や寄生虫症の国内発生動向を勘案し、必要な薬剤について購入計画を策定する。

2) 輸入薬剤の規格試験

稀少疾病治療薬はいずれも国内未承認医薬品のため、保管機関への配備に先立ち、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、その安全性と安定性の確認を行なう。

3) 稀少疾病治療薬の供給・保管体制の強化

倫理面を考慮し、また安全性の確保のために、保管機関向けマニュアルを作成し、徹底をはかる。

4) 稀少疾病治療薬による治療効果判定と考察

国内において比較的症例数の多いマラリア、糞線虫症、赤痢アメーバ症、疥癬などについて、治療報告書のデータをもとに、治療疫学的な解析を行なう。

5) 海外における稀少疾病治療薬の開発動向調査

稀少疾病治療薬の適正な使用のために、診断・治療などに関して、Evidence-based Medicine に基づいた最新情報の収集を行なう。

6) マラリアの実態調査

マラリアは感染症法の4類感染症として全数届出が義務付けられているが、薬剤耐性マラリア患者数などは把握できない。そのため、国内でのマラリア患者の実態を明らかにする目的で3年間継続してアンケート調査を実施する。

7) 抗マラリア薬の心毒性に関する実験的研究

抗マラリア薬に心毒性があることは古くから知られている。本研究班が導入する抗マラリア薬について、モルモット摘出心を用いて、心毒性の評価を行なう。

8) 海外渡航者用ワクチンに関する調査

海外旅行者や赴任者の増加につれて、国内未発売のワクチンに対する需要が高まっている。それらについて、海外の動向調査や国内需要の予測を行なう。

9) 海外調査

欧米の熱帯医学研究所や旅行医学専門研究機関・病院を視察し、情報交換を行なう。

10) 広報活動

国内における輸入感染症の動向、稀少疾病に関する診断・治療の最新情報、あるいは海外旅行に際しての注意などについて講習会、講演会やHPなどで広報活動を行なう。

(倫理面への配慮)

すべての過程において「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成15年7月30日)の内容を遵守し、疫学的研究に際しては「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省平成14年6月17日)の内容に従う。国内未承認の稀少疾病治療薬による治療に際しては、患者および/またはその保護者に対して、治療による医療上の有用性並びに予期される副作用について十分に説明し、必ず研究班が作成した書式の治療承諾書に署名を得ることを治療担当医に徹底させる。また、研究班においては、薬剤交付の際に提出を求める交付申請書、および治療後に提出される治療報告書の保全に万全を期し、患者、医療機関、担当医のプライバシー保護に努める。研究班で解決困難な問題がある場合には、倫理審査委員会に諮問する。

研究班員および研究協力者が動物実験を実施する際には、各研究機関が定める動物実験倫理指針に準拠し、動物実験実施の妥当性についての審査を受けた上で、必要最低限度の個体数で実験を行なうと共に、動物に過度の苦痛を与えないように配慮する。

C. 研究結果

1) 稀少疾病治療薬の確保

重症熱帯熱マラリアに対するキニーネ注射薬や三日熱マラリアの根治療法に必要なプリマキンを主体に国内の患者動向を参照しながら稀少疾病治療薬の輸入・保管と治療を実施した。在庫状況と照覧して2003

年度に輸入した薬剤は表1のとおりである。

表1 2003年度輸入薬剤 (2004年1月現在)

薬剤名	箱数
キニマックス	450箱 (1350バイアル)
フロ酸ジロキサニド	50箱 (1500錠)
マラロン	15箱 (540錠)
プリマキン	30箱 (3000錠)
フラジール注射薬	10箱 (200パック)
リアメット	10箱 (240錠)
リバピリン	2箱 (200錠)
ペントスタム	5箱
アルソバール	18バイアル

なお、本研究班は本年3月末日で活動を終えるが、次期研究班が立ち上がるまでのつなぎとして必要な薬剤を引き続き保管しておく必要があるため、本年7月頃までの需要を見込んで2月中にその分の輸入購入手続きを終えたところである。

2) 輸入薬剤の安全試験

稀少疾病治療薬はいずれも国内未承認医薬品のため、保管機関への配備に先立ち、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の確認をし、その安全性と安定性の確認を行なっている。本年度はマラリア治療薬リアメット錠について、開発整備した「規格及び試験方法」を用いて、品質試験を行い、臨床使用上問題ないことを報告した。また、注射用アーテスネートについて「規格及び試験方法」を開発整備し、この「規格及び試験方法」を用いて現在品質試験を実施中であり、近日中に班長に対して報告書が提出される予定である。

3) 供給・保管体制の強化

これまで年1回開催していた保管者会議を2003年度は班会議に合わせて年2回開催とし、保管機関向けマニュアルを作成して、倫理面への考慮、安全性の確保などの徹底を図った。特に今年度は、在庫管

理の徹底と期限切れ薬品の点検について、中央保管機関が掌握できる体制を整備した。

4) 薬剤使用実績と治療疫学的解析

2003年度における本研究班保有の稀少疾病治療薬による治療実績を前年度、および前々年度と比較した結果を薬剤別(表2)、および疾患別(表3)に整理してまとめた。

マラリア治療薬メフロキンは、班員が承認審査にも協力し、2001年末に保険適用薬として認可されたので、2002年度以降は緊急避難的使用を除いて供給・治療を中止している。

糞線虫症治療薬のイベルメクチンも班員が多年にわたって治療成績を蓄積して学会発表や論文発表を行ない、承認審査にも協力し、2002年には保険適用薬として認可された。イベルメクチンについては、糞線虫症治療だけでなく、海外情報をもとに、国内では未承認となっている疥癬に対しての内服治療を試みてデータ集積をおこなってきたが、国内認可後の在庫分については厚生労働省の担当部局とも相談して、疥癬症の治療に限って供給を行ない、データの蓄積に資するようにした。認可後の新規購入は行なっていない。

表2 年度別薬剤別治療症例数

薬品名	2001	2002	2003	合計
硫酸クロロキン	39	35	30	104
メフロキン	34	0	1	35
マラロン	6	15	11	32
リアメット	0	0	1	1
キニーネ注射薬	7	10	3	20
アーテスネート	10	8	4	22
プリマキン	40	30	29	99
メトロニダゾール注	3	11	5	19
ジロキサニド	14	45	48	107
エガテン	18	2	6	26
イベルメクチン	143	197	26	366
ペントスタム	1	1	1	3

2003年度の治療実績を疾患別（表3）にみると、圧倒的にマラリアと疥癬に関しての需要が大きいことがわかる。また、今後も引き続き多くの需要が見込まれる薬剤として、三日熱マラリア根治療法に必要なプリマキン、赤痢アメーバ症に対するメトロニダゾール注射薬、フロ酸ジロキサニドなどがあげられる。

表3 年度別疾患別治療症例数

疾患名	2001	2002	2003	合計
マラリア	72	68	61	201
赤痢アメーバ症	11	27	35	73
リーシュマニア症	0	1	0	1
疥癬	73	181	25	279
糞線虫症	60	8	0	68
幼虫移行症	7	1	0	8
顎口虫症	1	0	0	1
毛包虫症	0	1	0	1
イヌ鉤虫症	0	1	0	1
肝蛭症	1	1	6	8
肺吸虫症	17	1	0	18
鉤虫症	7	6	0	13
横川吸虫症	1	0	0	1
カリニ肺炎	0	1	0	1
間質性肺炎	1	2	2	5

4) -1 マラリア治療

輸入マラリアは毎年100例前後の発生があり、治療薬剤に対する需要も多い。本年度は本研究の最終年度にあたるため、これまで累積してきたアトバコン/プログアニル（商品名マラロン）の治療成績について、メフロキンとの比較検討を行なった。結果は表4に示すように、アトバコン/プログアニルは原虫消失時間、発熱消失時間ともにメフロキンに比べて僅かに遅い傾向があるが、両群で有意差はなかった。また、副作用（表5）の点からは、メフロキンが従来から知られている悪心・嘔吐や平衡感覚障害が見られたのに対し、アトバコン/プログアニルではこれらの副作用はほとんど見られなかった。一

方アトバコン/プログアニルでは肝機能異常が副作用として認められた。これらの成績から、アトバコン/プログアニルは薬剤耐性マラリアの治療薬として有用と考えられる。

表4 アトバコン/プログアニルによる熱帯熱マラリアの治療成績 —メフロキンとの比較—

項目	マラロン n = 15	メフロキン n = 48	p
年齢 (歳)	32.0	38.6	<0.05
体重 (kg)	64.7	66.5	>0.05
治療前Hb値(g/dL)	14.3	13.6	>0.05
治療前血小板数(uL)	12.7 万	9.6 万	>0.05
治療前原虫数(uL)	20,700	27,400	>0.05
発熱消失時間	85.6	67.1	>0.05
原虫消失時間	70.9	66.3	>0.05

表5 アトバコン/プログアニルの副作用 —メフロキンとの比較—

副作用	マラロン		メフロキン
	熱帯熱・三日熱 N=28	熱帯熱 N=15	熱帯熱 N=49
悪心・嘔吐	2 (7.1%)	0	7 (14.3%)
腹痛	1 (3.6%)	0	0
下痢	0	0	2 (4.1%)
不眠	0	0	0
悪夢	0	0	2 (4.1%)
平衡感覚障害	0	0	8 (16.3%)
肝機能障害	3 (10.7%)	3	2 (4.1%)
搔痒感蕁麻疹	2 (7.1%)	0	2 (4.1%)

4) -2 糞線虫症治療

糞線虫症治療薬としてのイベルメクチンは承認審査にも協力し、2002年に保険適用薬として認可された。研究班では引き続き、難治性糞線虫症に対する投与法の検討作業をおこなっている。これまでのデータでは、100~200 μ g/kg月1度投与を継続することで再燃を防ぐことができる。

4) - 3 赤痢アメーバ症の治療

2003年度は抗アメーバ嚢子治療薬であるフロ酸ジロキサニドの治療効果について、調査研究を行なった。2003年度に分担研究者が治療に係った26症例について、治療成績報告書や診療録をもとに患者背景、病型、治療効果、副作用などを調査した。26例中16例はHIV陽性男性患者ですべてMSMであった。病型は肝膿瘍8例、腸炎12例、肝膿瘍+腸炎1例、肛門周囲膿瘍1例、嚢子保因者3例、抗体のみ陽性1例であった。嚢子保因者以外の全症例にメトロニダゾールが投与されており、その後に抗嚢子薬としてジロキサニドが投与されていた。報告書記載の治療効果では有効以上が84%であり、副作用としては鼓腸が1例だけであった。また、内服治療が困難な重症の赤痢アメーバ症に対して本研究班が導入したメトロニダゾール注射薬による治療を行なったこれまでの症例のデータを解析した。敗血症から多臓器不全に陥った例では救命できないこともあったが、タイミングを失しなければ、良好な治療効果が得られた（国際旅行医学会2003年N.Y.で発表）。

4) - 4 疥癬の治療

糞線虫症治療薬としてのイベルメクチンが疥癬の内服治療薬として有用であるという情報が海外からもたらされ、疥癬の院内感染が深刻な老人ホームなどから供給依頼が急増し2003年度分も含めて3年間で延べ279例の治療に関与した。それらの治療成績報告書のデータ解析を行なった。

表6 イベルメクチンによる疥癬の治療成績

2001-2003年 209例（男：女=60:149）

転帰	例数	%
全治	167	79.9
軽快	27	12.9
再発	3	1.4
死亡	1*	0.5
記載なし	10	4.8

* : 他の基礎疾患による死亡

表7 疥癬に対するイベルメクチン投与時の副作用

副作用：14/209 例

眠気	4
肝機能異常	3
発疹後色素沈着	2
下痢	1
体熱感	1
咳	1
高カリウム血症	1
白血球・血小板減少	1

その結果、表6に示すようにイベルメクチンによる疥癬治療実績は極めて良好であり、しかも表7に示すように副作用も極めて軽微なので、今後、疥癬への適応拡大が望まれる。

4) - 5 肝蛭症の治療など

最近国内で遭遇する寄生虫症の多くは、幼虫移行症や、肺吸虫症などで、古典的な検便虫卵検査では診断がつかないものが多い。2003年に宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病分野が寄生虫症検査を受託した560件のほとんどは、原因不明の好酸球増多やIgE上昇から寄生虫疾患を疑っての免疫血清診断であった。その他に虫体同定、病理組織診断が10件、検便虫卵検査が4件あった（表8）。

表8 宮崎大学感染症学講座寄生虫病分野での年間検査受託件数〔2003年〕

2003年度受託総件数	560
免疫診断	547
虫体同定	10
組織診断	10
血液塗沫	0
検便	4

虫体あるいは虫卵により確定診断した例と、免疫血清学的検査結果などから総合的に推測診断した例とを併せて121件(39.0%)を寄生虫症と診断した。

表 9 宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病分野で

吸虫症		幼虫移行症		消化管寄生虫症		原虫その他	
肺吸虫症	32	イヌ／ブタ回虫	78	ヒト回虫	4	アメーバ赤痢	2
肝蛭	8	顎口虫	11	糞線虫	11	東洋眼虫症	1
肝吸虫	1	動物由来鉤虫	3	広節裂頭条虫症	2		
日本住血吸虫	1	アニサキス	6			その他	
ビルハルツ住血吸虫	1	イヌ糸状虫	4			マダニ	2
		有鉤囊虫	2				
		マンソン孤虫	6				

診断された寄生虫症の病原体別内訳

2003年に宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病分野で診断した寄生虫症例の病原体の種別と件数を表9にまとめた。南九州に位置する同教室の地理的特性から、肺吸虫症や動物由来の回虫（ブタ、イヌ）による内臓幼虫移行症、顎口虫症が相変わらず多く、それらの症例数はほぼ前年と同数であった。

2002年度から輸入・保管を開始した肝蛭治療薬トリクラベンダゾールは、2003年度に8例に治療を試みることができた。これまでのところ、いずれの症例も1-2回の内服で良好な治療成績を得ている。

イヌ・ネコ回虫、ブタ回虫など動物由来の回虫による内臓幼虫移行症（眼トキシカラ症を含む）に対しては、アルベンダゾール 10-15 mg/kg/day 2-4 weeks の内服が標準ではないかと思われる。約2割の症例で一過性肝機能障害が見られる点が問題である。

5) 海外における稀少疾病治療薬の開発動向調査

海外において臨床試験中ならびに新規承認の薬剤ならびに新規レジメンなどを対象とし 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・レビューを参照した。

WHO と MMV (Medicines for Malaria Venture, 1999年) が推進し承認しているアーテメター／ルメファントリン合剤、クロロキン耐性熱帯熱マラリア流行地における予防・治療薬として FDA が承認したアト

バコン／プログアニル合剤については、これらの情報をもとに本研究班での導入に踏み切った。

糞線虫症用薬としてのイベルメクチンが疥癬の治療薬としても有効で、経口投与により確実な効果が得られことが海外で報告されており、本研究班でも疥癬にたいしての治療データ集積を開始した。

新規抗原虫剤ニタゾキサニド Nitazoxanide (Alinia - Romark Labs; 日本未発売) の液剤が、小児のクリプトスポリジウムおよびランブル鞭毛虫による下痢の治療薬として FDA に承認された (2002年11月、2003年3月発売) との情報があり、今後、本研究班での導入の検討が必要である。

6) マラリアの実態調査

マラリアは感染症法の4類感染症として全数届出となっているが、感染地や薬剤耐性などの情報については把握できない。そのため、国内でのマラリア患者の実態を把握する目的で毎年アンケート調査を実施している。今年度は分担研究者の都合によりアンケート発送が2004年にずれこんだため、データ解析は本報告書提出後の作業となるが、その成果は感染症学会などで発表予定である。

本邦においては、2001年10月よりマラリアの予防目的にメフロキンが処方可能となった。メフロキンは海外においてマラリアの治療・予防に広く使用されてきた薬剤である。その承認時には、日本人で治療目的に使用した際の臨床データをもとに治療およ

び予防薬（予防薬としては保険適用外）として認可を受けているが、日本人における本剤の予防内服時の臨床データは報告がないのが現状である。そこで、本年度初の試みとしてマラリア予防にメフロキンを処方した18名に対してアンケート調査を行なった。処方通り内服できた旅行者は33%で、内服者の80%は何らかの副作用を経験した。メフロキン以外の抗マラリア薬が国内で承認されれば、旅行者のマラリア予防薬の選択肢が増え内服率の向上が期待できる。

7) 抗マラリア薬の心毒性に関する実験的研究

抗マラリア薬による心電図でのQTc間隔延長は心室性不整脈につながる重要な副作用である。我々は昨年までにモルモット摘出心の還流系を用い、種々抗マラリア薬のQTc間隔に及ぼす影響をみる実験を行い、キニジン=ハロファントリン>キニーネ>メフロキンの順番にQTc間隔延長効果が強いことを確認した。QTc間隔延長作用は心筋の細胞膜Kチャネル阻害によることがわかっているので、今年度は、遅延型K⁺チャネル発現遺伝子であるHERG遺伝子を導入した細胞の作成を試みた。今回採取した導入細胞系ではHERG遺伝子由来のmRNAは観察されず、導入細胞が作成できなかった。今後、いくつかの点での工夫を行なう予定である。

8) 海外渡航者用ワクチンに関する調査

海外旅行者や海外赴任者の増加につれて、国内未発売のワクチンに対する需要が高まっている。国内での需要についての調査を都立駒込病院で、また、海外でのワクチン接種の動向や新規ワクチン開発の動向についての情報をアベンティス・パスツール第一ワクチン（株）が担当して収集分析を行なった。

9) 海外学術調査

平成15年度は分担研究者木村幹男が11月にベルリン熱帯医学研究所を訪問し、欧州の専門機関におけるネットワーク化による輸入熱帯病サーベイランスの手法や、最近の輸入熱帯病の趨勢と、それらに対する診療方針に関する情報収集と意見交換を行なっ

た。引き続きパリのBichat-Claude Bernard病院およびPitie Salpetriere病院を訪問し、欧州におけるマラリアその他の熱帯病・寄生虫症に対する治療薬の趨勢、その適切な使用法、効果や副作用などについての情報収集と討論を行なった。

10) 広報活動など

- 一般公開講座「海外旅行での感染症に対する備え」を2004年1月HS振興財団「研究成果等普及啓発事業」として実施
- 「寄生虫薬物治療の手引」第5版をPDFファイルにして研究班のホームページに掲載し、同時に日本寄生虫学会ホームページからもリンクして、自由にダウンロードして使って貰えるようにした。電子版については、随時修正を加えて最新情報に更新を図っている。

D. 考察

重症熱帯熱マラリアに対するキニーネ注射薬、三日熱マラリア根治療法に必要なプリマキンなどは恒常的に需要がある。薬剤耐性マラリア流行地域の拡大とともに、それらの治療に必要なアトバコン/プログアニル合剤やアーテメター/ルメファントリン合剤の必要も増大している。赤痢アメーバの流行の拡大に伴って、メトロニダゾール注射薬や、フロ酸ジロキサニドの需要が増大している。海外渡航者、赴任者の増大につれて、リーシュマニア症、睡眠病、トリパノソーマ症、ウイルス性出血熱など稀有で重篤な感染症に対する治療薬の備蓄も研究班の重要な任務となっている。

E. 結論

本研究は基本的には1980年より、形を変えながら継続しており、その活動の医学的、社会的な意義は全国的に認められつつあり、国際化の進展に伴って本研究班の活動に対する医療の現場からの需要は増大している。

F. 研究発表

論文発表

総説

1. 名和行文：その他の吸虫症（肺吸虫症、肝吸虫症、横川吸虫症、肝蛭症）。今日の治療指針。187-189, 2003
2. 中村（内山）ふくみ 廣松賢治 名和行文：糞線虫駆虫薬。医薬ジャーナル：131-137, 2003
3. 中村（内山）ふくみ、名和行文：その他の吸虫症 横川吸虫症・肺吸虫症・肝吸虫症・肝蛭症。JIM 13: 243-247, 2003
4. Nakamura-Uchiyama, F., Hiromatsu, K., Ishiwata, K., Sakamoto, Y. and Nawa, Y.: The Current Status of Parasitic Diseases in Japan. Intern Med 42: 222-236, 2003
5. 木村幹男、名和行文、大西健児：なぜ今、寄生虫症なのか。治療学 37: 93(645)-105(657), 2003
6. 中村（内山）ふくみ、名和行文：寄生虫症における血清診断の活かし方。治療学 37: 45(597)-49(601), 2003
7. 木村幹男、名和行文：稀用薬の保管体制の進歩。治療学 37：69(621)-74(626), 2003
8. 中村（内山）ふくみ、名和行文：寄生虫による皮膚疾患。医学のあゆみ 206:423-428, 2003
9. 中村（内山）ふくみ、名和行文：ルーチン検査としての虫卵検査の意味。内科診療 Q&A 36:1088-1091, 2003
10. 木村幹男、重松美加：旅行者感染症⑦ 旅行者感染症に関する情報の入手。医学のあゆみ 206:434-438, 2003
11. 木村幹男、金 惠淑、綿矢有佑：話題の抗微生物薬をめぐって。4 抗原虫薬。マラリア。臨床と微生物 30:621-630, 2003
12. 大友弘士、水野泰孝：寄生虫症、原虫症の変遷、- 新世紀の感染症学（上）、日本臨床 61, 増刊 2, 60-67 (2003)
13. 大友弘士：マラリアの治療—とくに青嵩素の効果について Medical Corner 112: 10-12, 2003
14. 大友弘士：いま日常診療で注目すべき原虫症・寄生虫症 マラリア（パベシア症含む）JIM 13: 208-210, 2003
15. 大友弘士、小松崎眞：新しい抗疥癬薬の概況 Visual Dermatology 2: 821-825, 2003.
16. 大友弘士、小松崎眞：動物性皮膚症、環境因子による皮膚障害（玉置邦彦総編集）：その他の（有害）動物による皮膚障害。皮膚科学大系⑩ 179-197, 2003
17. 大友弘士、坂本光男：旅行・海外渡航者の感染症 総合臨牀 52: 682-687, 2003
18. 大友弘士、吉川晃司：マラリア 総合臨牀 53: 1176-11, 2003
19. 大友弘士、水野泰孝、吉川晃司：輸血関連感染症検査 マラリア Med Technol 31: 1427-1432, 2003
20. 大友弘士、吉田正樹：輸入感染症の危険度—マラリア 成人病と生活習慣病 33: 1090-10, 2003.
21. 大友弘士：原虫症、寄生虫症の治療の動向 マラリア（パベシア症を含む）今日の治療指針 2003年 173, 174-175, 2003
22. 大友弘士：マラリア 現代感染症事情〔下〕 pp. 88-104, 2003
23. 大友弘士：肝寄生虫症 消化器疾患最新の治療 2003-2004. pp. 351-354, 2003
24. 大友弘士、菊池均、松本泰治：検疫・輸入感染症 実践抗生物質・抗菌療法の実際 pp. 396-401, 2003.
25. 大友弘士：抗寄生虫（蠕虫、原虫）薬 今日の治療薬 2001 南山堂 pp. 116-123, 2003
26. 大見謝秀巨、岸本一人、平田哲生、内間庸文、座覇 修、金城福則、斎藤 厚：駆虫困難糞線虫症における Ivermectin 治療の検討。Clinical Parasitology 14 2004 投稿中
27. 平田哲生、斎藤 厚：イベルメクチン。臨床と薬物治療 22(4) 397-399, 2003
28. 平田哲生、斎藤 厚：期待される薬剤イベルメクチン。治療学 37(6) 66-68, 2003

症例報告

1. 木下祐介、原弘之、落合豊子、鈴木啓之、森嶋和子、名和行文：ブラジル鉤虫の幼虫による Creeping Eruption. 皮膚科の臨床 45: 125-127, 2003
2. Kimura, S., Kashima, M., Kawa, Y., Nakamura, F., Nawa, Y., Takai, K. and Mizoguchi, M.: A case of subcutaneous sparganosis: therapeutic assessment by an indirect immunofluorescence antibody titration using sections of the worm body obtained from the patient. British Journal of Dermatology 148:369-370, 2003
3. Chai, J. Y., Han, E. T., Shin, E. H., Park, J. H., Chu, J. P., Hirota, M., Nakamura-Uchiyama, F. and Nawa, Y.: An outbreak of Gnathostomiasis among Korean emigrants in Myanmar. Am. J. Trop. Med. Hyg. 69: 67-73. 2003
4. Dainichi, T., Nakahara, T., Moroi, Y., Urabe, K., Koga, T., Tanaka, M., Nawa, Y. and Furue, M.: A case of cutaneous paragonimiasis with pleural effusion. Int J Dermatol 42:699-702, 2003
5. Kwon, I. H., Kim, H. S., Lee, J. H., Choi, M. H., Chai, J. Y., Nakamura-Uchiyama, F. and Nawa, Y.: A serologically diagnosed human case of cutaneous larva migrans caused by *Ancylostoma caninum*. The Korean Journal of Parasitology 41:233-237, 2003
6. Ohtaki N, Taniguchi H, Ohtomo H. Oral ivermectin treatment in two cases of scabies: effective in crusted scabies induced by corticosteroid but ineffective in nail scabies J Dermatol 30: 411-416, 2003.

原著論文

1. Ishiwata, K., Camacho, S. P. D., Ogata, K., Nakamura-Uchiyama, F., Hiromatsu, K and Nawa, Y.: Evaluation of the antigenic similarities of adult-worm

extracts from three *Gnathostoma* species, using sera from Mexican and Japanese patients with *Gnathostoma* infections. Ann Trop Med Parasitol 97:629-637, 2003

2. Kimura, M., Suzaki, A., Matsumoto, Y., Nakajima, K., Wataya, Y., Ohtomo, H.: Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J. Travel Med. 10:122-127, 2003
3. Kano, S., Kimura, M.: Trends in malaria cases in Japan. Acta Trop. 89:271-278, 2004

学会発表

1. 中村（内山）ふくみ、名和行文：画像診断と免疫診断. 第 72 回日本寄生虫学会総会教育セミナー『画像からみた寄生虫症』（久留米）. 2003
2. 名和行文：人畜共通寄生虫疾患. 第 26 回日本医学会総会シンポジウム『ヒトと動物の病気』（福岡）. 2003
3. 名和行文：臨床医に求められる寄生虫病診断. 第 14 回日本臨床寄生虫学会教育講演.（長崎）. 2003
4. 中村（内山）ふくみ、名和行文：肝蛭症およびウエステルマン肺吸虫症に対するトリクラベンダゾール使用経験. 第 14 回日本臨床寄生虫学会.（長崎）. 2003
5. 名和行文：胸に響くムシの話. 第 1 回呼吸器 Up to Date Osaka 特別講演.（大阪）. 2003
6. 徳永佳史、中村（内山）ふくみ、広松賢治、石渡賢治、名和行文：ブタ回虫幼虫移行症免疫診断におけるブタ回虫幼虫 ES 抗原の有用性. 第 56 回日本寄生虫学会南日本支部大会、第 53 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会.（鹿児島）. 2003
7. Nawa, Y.: An overview of gnathostomiasis in the world. The 4th seminar on food- and water-borne parasitic zoonosis. The 2nd international meeting on gnathostomiasis. Bangkok, Thailand. 2003
8. Nakamura-Uchiyama F., Nawa, Y.: The current

status of paragonimiasis in Japan. The 4th seminar on food- and water-borne parasitic zoonosis. Symposium "Paragonimiasis". Bangkok, Thailand. 2003

9. Kimura, M., Nawa, Y., Ohtomo, H., Nonaka, A., Ohnishi, K., Kuramoto, M., Ariga, T., Hamada, A., Yamanaka, K., Oana, S.: Successful treatment of amebiasis with intravenous metronidazole. 8th Conference of the International Society of Travel Medicine. New York, 2003.
10. Kondo, H., Kimura, M., Hamada, A., Namikawa, K., Umemura, S., Okoshi, H., Ori, M., Nishiyama, T., Yamasawa, F., Kanazawa, T., Nakamura, N., Shimada, M., Osaki, M.: The Japanese Society of Travel and Health: six years experiences and future perspectives. 8th Conference of the International Society of Travel Medicine. New York, 2003.
11. 木村幹男：シンポジウム「輸入感染症の臨床的アプローチ」。旅行者感染症に対する国内外における旅行医学的取り組み。第14回日本臨床寄生虫学会 2003年
12. 首藤義幸，三ツ井準一，濱田篤郎，木村幹男：疥癬患者 24 名のイベルメクチンによる治療経験。第14回日本臨床寄生虫学会 2003年
13. 木村幹男，川上桂子，浜田 勝：日本人海外渡航者のマラリア・スタンバイ治療の実態。第1回海外渡航者健康学会 2003年
14. 大見謝秀巨、岸本一人、平田哲生、内間庸文、座覇 修、金城福則、齋藤 厚：糞線虫症における再発・難治例に対する Ivermectin 治療の検討。第14回臨床寄生虫学会。2003年6月21日 長崎
15. ・内間庸文、金城福則、平田哲生、座覇 修、岸本一人、中村 献、岩下秀彦、宮城 剛、仲本 学、宮里史郎、金城 渚、佐久川 廣、齋藤 厚：糞線虫症に対する Ivermectin による治療の検討。第89回日本消化器病学会総会 2003年4月24日 埼玉

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

平成15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16年9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