

201009016A

厚生労働科学研究費補助金  
創薬基盤推進研究事業

**国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の  
最適な診療体制の確立**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 幹男

平成 23(2011)年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立

(資料：倫理審査委員会提出書類)

木村 幹男…… 1  
木村 幹男……11

### II. 分担研究報告

1. 国内未承認薬の有効性と安全性

木村 幹男……35

2. 国内における最適なマラリアの診断および治療体制の確立

春木 宏介……41

3. 国内未承認薬の輸入・管理・供給

三浦 聡之……45

4. 新規住血吸虫症治療薬の薬効評価に関する比較研究

太田 伸生……51

5. 国内未承認薬の品質確保に関する研究

坂本 知昭……54

6. 熱帯病流行地における治療薬使用状況と問題点

大前比呂思……60

7. 寄生虫症の血清疫学と治療の評価

丸山 治彦……66

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

……75

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

……巻末

# I. 総括研究報告

## 国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立

研究代表者 木村 幹男 結核予防会新山手病院診療技術部長

研究要旨 輸入熱帯病・寄生虫症に対する国内未承認薬を導入し、それを用いた治療研究を行なったが、特に、マラリアにおけるアトバコン・プログアニル合剤の有効性と安全性を再確認した。さらに、ミルテフォシンの品質検査や微量分析の手法を開発した。また、寄生虫症については近年の疫学的特徴を解明し、組換え抗原を用いた診断法の開発を進展させ、マラリアについては迅速診断キットの有用性を示した。住血吸虫症については、流行地におけるプラジカンテルの効果を示し、動物モデルで新規合成化合物の効果も示した。

### 研究分担者

- (1) 獨協医科大学越谷病院臨床検査部教授  
春木 宏介
- (2) 東京大学医科学研究所先端医療研究センター  
感染症分野准教授 三浦 聡之
- (3) 東京医科歯科大学国際環境寄生病学分野教授  
太田 伸生
- (4) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部主任研究官  
坂本 知昭
- (5) 国立感染症研究所寄生動物部室長  
大前 比呂思
- (6) 宮崎大学医学部感染症学講座寄生病学分野  
教授 丸山 治彦

### A. 研究目的

観光、ビジネス、調査研究、途上国援助、留学など様々の形での国際交流が活発化している。日本人海外渡航者数は「出国日本人」としてみた場合、2009年には15,445,684人(確定値)、2010年には16,637,224人(暫定値)と報告されている。これらの中には、熱帯/亜熱帯地域あるいは途上国へ出かける日本人も多くなりつつあり、それらの地域特有の感染症に曝露され、帰国後に国内で発病する例が増加すると予想される。また、海外から日本を訪れる人の数は「訪日外客数」としてみた場合、2010年には8,611,175人に上った。そのため、日本に入学してから熱帯病を発症する外国人症例も増加すると思われる。しかし、国内の医療

機関では熱帯病の診断経験が不十分で、さらに治療薬が国内未承認薬であることも多く、適切な診療が行われない可能性が危惧されてきた。また、国外のみならず国内でも感染しうる寄生虫症においても、治療薬剤の一部が国内未承認であり、同様な事態の発生が危惧される。しかも、国内におけるこれらの疾患の患者数は必ずしも多くないために、国内製薬企業は収益性の問題から薬剤の開発には消極的である。本研究班は、熱帯病・寄生虫症の治療における国内未承認薬(稀少疾病治療薬)を海外から導入し、国内患者に対して欧米先進国と同等のレベルでの治療を提供するための体制を構築するものである。

上記の目標のためには、欧米先進国、疾患が流行する途上国、および日本における熱帯病・寄生虫症の最新の疫学状況、それらの診断や治療の最新動向を把握する必要がある。また、今後の治療の発展のためには、動物を用いた治療研究も重要である。当研究班が扱う治療薬剤については、最新の評価、需要、および入手可能性を絶えず把握しておく必要がある。さらに、輸入薬剤を効率良くかつ適切に使用するためには、それらの保管や供給の体制、薬剤使用機関についても、絶えず点検や見直しなどが必要となる。また新規薬剤の導入に際しては、日本人患者に対する安全性を確保するために、品質検査を行なう必要があるが、それには最適な検査法を用いる必要がある。

研究班の保管薬剤を使用した症例については、

担当医師に治療報告書の提供を求めるが、治療報告書を確実に回収し、薬剤の治療効果や副作用を適切に評価し、国内での今後の治療のために役立たせる必要がある。また国内承認薬を用いた治療についても、症例を詳細に検討し、本研究班の経験として蓄積して行く必要がある。

熱帯病・寄生虫症に関して、国内の医療現場では診断に難渋することも多いので、全国の医療従事者を対象とした診断の支援も必要である。それには従来の標準的診断法を用いるのが基本であるが、最近進歩が著しい分子診断法や抗原診断法を応用することも必要となる。また、今後の診断法の発展のために、組換え抗原を用いた抗体測定法の開発も行なう必要がある。

本研究班はこの様な種々の方面からの総合的研究を遂行し、熱帯病・寄生虫症に対して、国内未承認薬の使用を含めて最適な診療が行われる体制の構築を目指すものである。

## B. 研究方法

### 薬剤の輸入、使用、副作用報告、治療報告書

今年度における薬剤の輸入量、使用症例数、治療報告書の回収、重篤有害事象報告などを検討した。また、薬剤を安定的に確保するための工夫、各薬剤使用機関への適切な配付についての検討を行なった。

### 薬剤の品質検査

今年度は、内臓型リーシュマニア症に有用な Impavido (Zentaris社) の品質評価に適用する分析法の開発を行った。本剤の主成分であるミルテフォシン (MF) 及びその類似化合物、Tetradecyl phosphocholine (TP)、Octadecyl phosphocholine (OP) の超高速液体クロマトグラフィー/質量分析法 (UHPLC/MS) を用いた高感度分析法の開発を行った。また、患者に適用した際の血中濃度モニタリングにも対応するため、微量分析も視野に入れて開発を行った。

標準物質として用いたMF (側鎖炭素数16)、TP (側鎖炭素数14) 及びOP (側鎖炭素数18) 及び内標準物質として用いたジドデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンの各化合物は市販試薬 (純度 98.0%以上) を購入した。MFについては、約5 µg/mL ~ 約105 µg/mL、TPについては、約7 µg/mL ~ 130 µg/mL、OPについては、約7 µg/mL ~ 約145 µg/mL の濃度範囲で5水準のメタノール/水 (1:1) 溶液

を調製した。分離にはMerck社製ZIC-HILICカラム (2.1 mm x 150 mm, 粒径3.5 µm) を用い、移動相は1%ギ酸を含むアセトニトリル/1%ギ酸を含む10 mM 酢酸アンモニウムの混液 (83:17) を用いた。移動相の流速はアイソクラティックモードで0.15 ml/minに設定した。質量分析条件はポジティブESIモードで、コーン電圧を30eVに設定した。検出質量は、TP、MF、OPはそれぞれm/z 380.5、m/z 408.4 及びm/z 436.4、また内標準物質として用いた 1,2-Didodecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DGP) はm/z 622.6を選定した。

また、MFの検出限界を評価するために、MF単独分析に適した分析条件について検討を行った。同じ組成の移動相を用いて、内標準物質との分離度を調整するために流速を0.10 mL/minに変更した。濃度範囲はMF標準溶液について、約20 ng/mL ~ 約200 ng/mLの範囲で5水準調製し、各標準溶液の 2.5 µLずつをUHPLC/MSに注入した。

### アトバコン・プログアニル合剤の評価

アトバコン・プログアニル合剤は、1錠中にアトバコン 250 mg と塩酸プログアニル 100 mg を含む合剤であり、商品名は Malarone である (Glaxo SmithKline 社)。本研究班は本薬剤をロンドンの John-Bell Croden 社より購入している。平成 17 年度研究報告において、non-immune で本薬剤を用いた合併症のない熱帯熱マラリア症例をまとめたが、今年度はその時に対象とされなかった症例、およびその後の症例についての解析を行なった。成人での投与量は 1 回量 4 錠を 1 日 1 回・3 日間であり、総投与量はアトバコン 3,000 mg、塩酸プログアニル 1,200 mg である。小児での投与量は主治医により、ほぼ体重換算で決定された。

### 寄生虫症の血清診断

宮崎大学 (分担研究者: 丸山) では普段から血清抗体での診断を主とし、multiple-dot ELISA 法によるスクリーニングおよび 96-well microtiterplate ELISA 法による精査を行なっているが、今回、2010 年における同大学での寄生虫検査の受託数、陽性症例数、患者が受診した医療機関の都道府県などを解析した。また、近年における幼虫移行症や肺吸虫症の年次推移、国籍別割合、性別年齢別分布、最近の特徴などにつき解析した。

### 組換え抗原作製と患者血清との反応

幼虫移行症診断のための組換え抗原作成を以下

のごとく行なった。沖縄県および宮崎県内で採取されたブタ回虫から虫卵を分離して幼虫包蔵卵を形成させ、ウサギに投与し、感染 5~6 日後にウサギ肺から幼虫を回収した。次いで幼虫から polyA+ RNA を抽出・精製して逆転写反応をおこない、ファージディスプレイ (T7Select Orientexpress cDNA cloning System) により、cDNA ライブラリを作製した。得られた cDNA 組換えファージを最初にイヌ回虫症患者血清と結合させ、結合しなかったクローンをブタ回虫症患者血清と反応させた。このようなパンニングを 3 回繰り返して、ブタ回虫症患者血清に特異的に結合するエピトープを有する組換えファージを濃縮した。パンニングの後に、クローン毎のファージ ELISA により、ファージ表面にディスプレイされているエピトープがブタ回虫症患者血清と有意に反応することを確認し、特に反応が強いクローンについて塩基配列を決定し、組換えタンパク質を作成した。

患者血清は、宮崎大学医学部寄生虫学分野において 2005 年以前に診断目的で送付され、 $-80^{\circ}\text{C}$  に保管されていた血清で、この中から抗体検査の結果に加えて、病歴、各種画像、生食歴等から、確実に動物由来の回虫類による幼虫移行症であろうと診断された 48 症例を選び、イヌ回虫幼虫の ES 抗原とブタ回虫幼虫の ES 抗原に対する反応性の比較から、ブタ回虫感染推定、イヌ回虫感染推定として用いた。選択後は対応表を破棄し、連結不可能匿名化して使用した。同様にして肺吸虫症とアニサキス症の血清それぞれ 5 種類を陰性対照血清としてもちいた。

#### マラリア迅速キットの評価

当研究班の薬剤使用機関にマラリア診断キットである Entebe MC (Laboratorium Hepatika)、Malaria Ag P./Pan、Malaria Ag (Standard Diagnostics) の 3 種類を配布し、海外からの帰国者でマラリアを疑う患者に用いることを依頼した。同時にギムザ染色の結果も入手した。ギムザ染色陰性であるがキット陽性となった場合には、さらにギムザ染色を継続して行い、虫体発見を試みた。Malaria Ag キットはマラリアの病状と一致するため、マラリアの診断で治療が開始された場合、治療開始後 24, 48, 72, 120 時間後に検査を行った。さらに、一部の症例ではエクルーシス試薬ブラームス®PCT を用いて血中プロカルシトニンを測定した。

#### 住血吸虫流行地におけるプラジカンテルの治療効果

カンボジア王国保健省が、2010 年、3~5 月にカンボジアのクラチエ省で行った、集団治療を主体とするメコン住血吸虫症対策プログラムに参加した。プラジカンテル 1 回量:  $40\text{ mg/kg}$  X 1 での治療後、1 ヶ月以内に行われた糞便検査 (Kato-katz 法) で虫卵陽性となっていた例に対し、再度、1 日量を増やした 1 回量:  $20\text{ mg/kg}$  X 3 でのプラジカンテル治療を試み、その効果を、2 週間後に糞便検査 (Kato-katz 法) で確認した。

また、フィリピンの日本住血吸虫症浸淫地では、レイテ島の Schistosomiasis Research Hospital を受診した、他覚的にははっきりした神経症状を示した日本住血吸虫症患者 130 名を対象とした。フィリピンでは、日本住血吸虫症に対するプラジカンテル治療として、元々、 $50\sim 60\text{ mg/kg/日}$ 、2~3 分服 という分服法が選択されることが多いので、カンボジアのクラチエ省と同様、1 回量:  $20\text{ mg/kg}$  X 3 でのプラジカンテル治療後、定期的に神経症状をチェックするとともに、虫卵検査、血清免疫検査を行った。

#### 合成化合物 N-89 の住血吸虫に対する作用

合成化合物の N-89 は抗マラリア薬アーテミシニン系薬と同様に endoperoxide 構造を持ち、抗マラリア原虫活性を有するが、アーテミシニン系薬が住血吸虫にも効果を示すことから、N-89 にも同様な作用があるかどうかを検討した。具体的には、マンソン住血吸虫 (Sm) (Puerto Rico 株) を用いて、*in vitro* および *in vivo* 投与による抗住血吸虫作用を寄生虫学的パラメーター、即ち殺住血吸虫作用と宿主体内の残存虫卵数の変動で評価した。

*In vivo* 効果の検討はマウスの実験的マンソン住血吸虫感染にて行った。BALB/c マウスに Sm セルカリア 180 匹を経皮感染させ、感染 1~7 週の間 N-89 を  $350\text{ mg/kg}$  でオリーブオイルと共に単回の経口投与を行い、感染 8 週でマウスを解剖して、回収虫体数減少効果とマウス体内の残存虫卵数の減少を検討した。

N-89 の *in vitro* の効果を調べるために、Sm の幼虫シストソミューラをシャーレ内で培養し、N-89 を種々の濃度で添加して幼虫の殺滅効果を観察した。N-89 は水に不溶性であるため、添加には DMSO を加えた。陰性対照には DMSO のみの効果も調べた。

治療効果を確認するために、N-89 を投与したマウスの肝臓内病変を病理組織学的に観察した。

#### 倫理面への配慮

平成 21 年 8 月より、国内未承認薬を用いる臨床研究が「臨床研究に関する倫理指針」を完全遵守することを目指し、平成 22 年 7 月末に研究代表者が自らの機関の倫理審査委員会での承認を取得し（後掲の「資料」参照）、各薬剤使用機関ではこれを元に自らの倫理審査委員会承認を得る様、依頼した。また、薬剤保管機関である東京大学医科学研究所では、その治験審査委員会において、「国内未承認薬を緊急避難的に使用する場合」として、審査・承認を受けている。実際の症例で薬剤を使用するに当たっては、研究班が作成した和文あるいは英文の薬剤使用説明書を患者に示し、所定の薬剤使用承諾書に患者の署名を得ている。その後必要となる薬剤使用登録書、重篤有害事象報告書、治療報告書には患者氏名やイニシャル、生年月日の記載は求めなかった。さらに、それらの書類の保管は厳重に行ない、研究班関係者以外が閲覧することは不可能となっている。

ヒト血清の使用、遺伝子組換え実験、動物実験に際しては、各所属機関で実施の承認を受け、ガイドラインなどを遵守している。また、住血吸虫流行地における薬剤の効果判定の研究については、フィリピン共和国保健省やカンボジア王国保健省が行う住血吸虫症対策事業の一環として行われた。被検者の健康増進に利するよう、検査結果を個別に伝えると同時に、検査結果の研究への利用については、書面で同意を得て行った。

### C. 研究結果

#### 薬剤の使用および副作用報告

2010 年には、使用登録書の提出が 90 例みられた。薬剤別に検討していくと、マラリア治療薬に関しては、延べ 44 回の薬剤投与があった。再発予防に使用されるプリマキンを除き、アトバコン・プログアニル合剤、アーテメター・ルメファントリン合剤、クロロキンなどの内服薬が 25 例に使用された。本年の特徴としては、アーテスネート坐薬が 9 例の熱帯熱マラリアに使用された点が挙げられる。これは、中等症、重症例が多かったためではなく、軽症例に使用されるアーテメター・ルメファントリン合剤の在庫が不足したためであると考えられた。

次に使用数が多かったのは、赤痢アメーバ症治療薬のパロモマイシン、メトロニダゾール注射薬であった。パロモマイシンは 2010 年も使用量が多く、しかも単価が高いため、全薬剤のなかで最も多くの予算がかかった。しかしながら、一昨年度から再発例に限っての使用を勧めたためか、本年度は供与要請量が減少し、前年度を下回った。メトロニダゾール注射液は引き続き、偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル腸炎）にも使用されていた。

トキシプラズマ脳症に対して、ピリメタミン、スルファジアジンが 6 例に使用された。この増加傾向は、以前に国内承認薬であった抗マラリア薬ファンシダールが販売中止になってから続いている。

その他に目立ったこととして、本来、三日熱/卵形マラリアの再発予防に使用されるプリマキンがニューモシスチス肺炎 4 例に対して使われた。

重篤有害事象報告として、スルファジアジンによると考えられる腎機能障害の報告が 1 例みられたが、薬剤投与の中止により軽快した。

今年度は、重症熱帯熱マラリアの治療に使われるキニーネ注射薬とアーテスネート坐薬については、診断後直ちに使用されるべき薬剤との位置づけで、連絡を受けてから発送するのでは人命を損なう危険があるため、全国 25 ヶ所全ての薬剤使用機関に事前に送付した（キニーネ注射薬は治療初期の 1~2 日分、アーテスネート坐薬は 1 症例分）。

#### 薬剤の品質検査

TP、MF及びOPの保持時間は、本分析条件でそれぞれ、6.37分、6.65分及び7.05分であった。全イオンスペクトルでは、保持時間が近接しているが、それぞれの特徴的な質量断片を選択的に検出することで、保持時間が近接していても特異性の高い定性分析が可能であった。

定量分析としての分析能を評価するため、それぞれの標準溶液から得た各化合物のピーク面積と内標準物質 (DGP) のピーク面積の比の平均値 (n=3) と標準偏差を求め、これらの値を用いて各化合物の相対標準偏差 (RSD) を算出した。それぞれの化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比の平均値と標準偏差は、MFについては $0.42 \pm 0.01 \sim 17.18 \pm 0.38$ 、TPについては $0.14 \pm 0.01 \sim 19.36 \pm 0.31$ 、OPについては $0.16 \pm 0.01 \sim 21.01 \pm 0.42$ であり、それぞれの化合物のピーク面積と内標準

物質のピーク面積の比のRSD(併行精度)は27.8%、47.1%、46.9%であった。設定した5水準濃度について、最小濃度除いた4水準における直線性では、3化合物から得た一次回帰式の相関係数は $R^2=9982$ から $R^2=1.0000$ の範囲となり、優れた直線性を示した。また各化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD(併行精度)は7.00%~7.45%の範囲であり、優れた再現精度を示した。以上の結果から、何れの化合物も概ね15  $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で非線形を示すことがわかり、装置への注入量から約3  $\mu\text{g}$ を定量限界付近と見積もった。

MFの微量分析に関する検討では、流速を0.15 ml/minから0.10 ml/minに変更したことで、注入量を約12.5倍に増加しても十分な分離度を達成することが可能であった(MFの保持時間:6.79分、内標準物質:5.35分、分離度1.31)。約20 ng/ml~約200 ng/mlの範囲の5水準における直線性の結果について、相関係数( $R^2$ )は0.9986~0.9992であり、優れた直線性を示した。またMFのピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD(併行精度)は6.08%であった。以上の結果から、本研究で検討した最小濃度(注入量当たり約55 ng)においても線形性を維持することが明らかとなった。本分析条件における $\sigma$ 値を基に定量限界及び検出限界を算出したところ、3.6 ng/ml(注入量当たり約9 pg)であった。因みに本分析条件での定量限界は11.5 ng/ml(注入量当たり約29 pg)であった。

#### アトバコン・プログアニル合剤の評価

本薬剤による治療を受けた成人の熱帯熱マラリアについては、解析対象症例は14例であった。国籍は大多数が日本人であったが、一部外国人(全てガーナ)もみられ、その中にはsemi-immuneの症例もみられた。また、感染地は全てサハラ以南アフリカ国であり、3例は他の薬剤による治療後に再燃を生じて本薬剤を使用した症例であるが、前薬剤は、1例でキニーネ点滴静注+メフロキン、他の2例ではともにアーテメター・ルメファントリン合剤であった。有効性については全てにおいて問題なかった。副作用は2例で記載されていた。1例では頭痛、悪心、肝機能障害(ピーク値はGOT 215、GPT 294、T-Bili 2.0)、白血球減少(2,200)、血小板減少(4.8万)であったが、後2者については、投与開始4週間後の外来受診時には正常化していた。他の1例では軽度の頭痛と下痢が報告された。

成人の三日熱/卵形マラリアについては、解析症例は12例であり(同一人物の2回治療を含む)、三日熱マラリア11例、卵形マラリア1例であった。国籍では熱帯熱マラリア症例と異なり、外国人(特に米国、英国)が多く、殆どがnon-immuneであった。また、感染地はパプアニューギニアが半数以上を占めたが、その殆どはボランティア活動で同時期に滞在した症例であった。全例において、本薬剤自体の有効性が示された。副作用については、1例で軽度の搔痒感が報告されたのみであった。

小児の熱帯熱マラリアでは、1歳5ヶ月の女児(体重8.8 kg)と2歳0ヶ月の日本国籍女児(女児12.5 kg)の2例で使用されたが、有効性と安全性において問題ないと判断された。

#### 寄生虫症の血清診断

2010年に宮崎大学に寄生虫検査として依頼されたのは、検体数として459、件数として416であり、新規診断依頼件数は347件で、うち134件(38.6%)が寄生虫症と診断された。検査依頼のあった医療機関は北は北海道から南は沖縄にまで分布し、宮崎県以外で依頼が多かった都道府県は福岡、大阪、鹿児島、兵庫、東京であった。

疾患別では、近年の傾向と同様、回虫類の幼虫による幼虫移行症と肺吸虫症が多かった。動物由来の回虫類により幼虫移行症の症状としては、好酸球増多のみのものもあったが、胸部異常陰影が多く、脊髄炎症状、眼症状、肝腫瘍などが続いた。肺吸虫症45例の患者居住地については、その殆どの32例が九州であったが、19例と約4割が外国人症例であった。これらの外国人症例では女性が多く、出身地は全て東アジアあるいは東南アジアであり、中国11例、韓国7例、タイ1例であった。症状としては呼吸器症状、発熱であったが、好酸球増多については、特に慢性例で目立たない場合も見られた。

#### 組換え抗原作製と患者血清との反応

ブタ回虫体内移行期幼虫cDNA フェージディスプレイライブラリを作製し、バイオパンニングで陽性クローンを濃縮し、特に高い結合が得られた39クローンのインサートの塩基配列を決定した。この中で、AsBP3-#46(マレー糸状虫タンパク質Bm1\_16585と相同)、およびAsBP3-#163(Growth-Arrest-Specific Protein 2と相同)について組換えタンパク質を作製し、幼虫移行症、肺吸虫症、およびアニサキス症の患者血清との結合を調べた。



その結果、両者とも特異性は高かったが偽陰性となる率が粗抗原よりも高く、スクリーニングよりも特異性を生かした病原体診断に利用する方が適当と考えられた。

そこで次に、幼虫移行症 77 症例の患者血清のうち、粗抗原ではどちらとも決められない 30 血清について、イヌ回虫の組換え抗原である *T. canis* rAg (国立感染症研究所寄生動物部山崎浩博士提供) と今回得られた AsBP3-#46 および AsBP3-#163 の結合を比較し、原因寄生虫の推定をおこなった。その結果、AsBP3-#163 と *T. canis* rAg の組み合わせでは、23 血清がイヌ回虫症患者血清と推定され 7 血清がどちらとも決められなかった。これに対し、AsBP3-#46 は *T. canis* rAg の組み合わせにより、26 血清までがイヌ回虫症患者血清と推定され、3 血清がどちらとも決められなかった。

以上より、動物由来の幼虫移行症と診断された症例については、組換えイヌ回虫抗原である *T. canis* rAg と組換えブタ回虫抗原の AsBP3-#46 を組み合わせることによって、幼虫移行症の病原体診断ができる可能性が示された。

#### マラリア迅速キットの評価

本キットの使用については、8 施設より使用報告が送られた。聖路加国際病院が最も多く 10 例、ついで大阪市立医療センター 5 例、他施設は 1~2 例の報告で合計 24 例であった。陽性例 13 例はすべてギムザ染色あるいは PCR 法でマラリアと診断されており、内訳は熱帯熱マラリア 7 例、三日熱マラリア 5 例であった。陽性一致率、陰性一致率ともに 100% であり、感度・特異度ともに良好であった。治療薬としてはキニーネが最も多く 5 例、ついでキニーネ+ドキシサイクリンが 3 例、そしてアーテメター・ルメファントリン合剤、クロロキン、アーテスネート坐薬、メフロキン+プリマキン、それにキニーネ+アーテスネート坐薬がそれぞれ 1 例ずつであった。転帰としては、キニーネ+アーテスネート坐薬を用いて死亡した 1 例以外では、すべて治癒した。

西アフリカで感染した熱帯熱マラリアの 1 例 (75 歳男性) は、最終的に多臓器不全で死亡されたが、経時的なプロカルシトニン測定を行なったところ、21.53 ng/mL (基準値 0.05 ng/mL 以下) の高値を示した。

#### 住血吸虫流行地におけるプラジカンテルの治療効果

カンボジア、クラチエ省では、2010 年 3~5 月にメコン住血吸虫症浸淫地の全住民 (約 5 万人) を対象に、プラジカンテルによる集団治療が行われた。それに先立ち、2, 3 月には Sentinel site となっている 4 村落 (Achen, Chantnaol, Srekhoeum, Sambok) で糞便検査によるモニタリングが行われたが、感染率は各々の村落で 1~5% であった。

4 村落で 817 名が糞便検査 (Kato-katz 法) を受けたが、うち 47 名は何らかの臨床症状から、糞便検査前 1 ヶ月以内にプラジカンテル治療 (40 mg/kg での 1 回内服) を受けていた。検査時に、その 47 名中の 7 名からメコン住血吸虫卵が検出されたので、1 回量 : 20 mg/kg X 3 でのプラジカンテル治療を行い、その効果を 2 週間後に糞便検査 (Kato-katz 法) で確認したところ、全例陰性となった。

フィリピン、レイテ島の Schistosomiasis Hospital を受診し、神経症状を示して対象となった 130 人で、最も多くみられた神経症状は、四肢の痙攣で、その殆どは間代性痙攣であった。その他、頭痛やめまいといった自覚症状以外に、感覚脱失や筋痙攣といった巣症状を疑わせる所見もみられたが、いずれの症状についても、プラジカンテル治療 (1 回量 : 20 mg/kg X 3) の 3 ヶ月のうちに、90% 以上が消失した。また、血便や腹痛といった消化器症状についても、速やかに消失した。

#### 合成化合物 N-89 の住血吸虫に対する作用

Sm セルカリア曝露後の様々な経過時間に N-89 を経口投与して効果を観察した結果、感染 2~3 週の幼虫期に対して N-89 は強い殺虫効果を示した。一方、感染 5 週以降の投与では N-89 による回収虫体数減少は全く見られなくなった一方、マウス体内の残存虫卵数は有意に減少する事が明らかになった。すなわち、N-89 は Manson 住血吸虫の幼虫ステージに対しては強い殺虫効果を示す一方、成虫に対しては虫を殺滅しないものの、♀虫による産卵を強く抑制することがわかった。

虫卵産生抑制が症状プロフィールに与える影響を確認するために、感染マウスの肝臓内病変を病理組織学的に調べた。その結果、N-89 を感染 5 週で投与したマウスでは肝臓内の虫卵周囲肉芽腫が有意に縮小しており、肝臓病変発病を強く抑制していた。

N-89 の *in vitro* での効果を確認した。培養幼

虫に対して、N-89は $EC_{50}=16$  nMの低濃度域で殺幼虫効果を示した。

#### D. 考察

2010年における輸入薬剤使用については、相変わらず抗マラリア薬の使用が目立った。今年度は、緊急性のあるキニーネ注射薬とアーテスネート坐薬については、各薬剤使用機関に常に最少量保管されるよう、きめ細かな配付を行なった。ただし、アーテスネート坐薬が9例に使用されたが、非重症熱帯熱マラリアに用いるアーテメター・ルメファントリン合剤の在庫不足で、代替えに使われた例が多いと思われた。今後の薬剤使用予定を考えて適切に海外の業者に各薬剤注文することの難しさを感じさせた例であった。従来使用量が多く、単価も高いことから扱いに苦慮した抗赤痢アメーバ薬のパロモマイシンについては、再発例に限っての使用を勧めたことが影響したのか、2010年度の使用はやや減少した。今後は、これによる治療上の不具合が発生しないかどうかを注意深く観察する必要がある。

本研究班は薬剤を新規導入する場合、可能な限り品質検査を行い、我が国の製剤条件に適合し、日本人にとって安全であることを保証するべく、最大限の努力している。今回ミルテフォシンについて、微量の類縁物質も検出可能な方法を開発し、血中濃度モニターも視野においた微量分析法の開発を行なったが、これにより、本薬剤の品質確認、適正使用が可能となる。今後、他の薬剤についても同様な研究を行なう必要がある。

本研究班として2度目となるアトバコン・プログアニル合剤使用例の解析を行なったが、前回に示したnon-immuneの熱帯熱マラリアのみならず、semi-immuneの熱帯熱マラリア症例、三日熱/卵形マラリア症例、小児例においても有効性と安全性を示す結果が得られた。本薬剤は欧米においてはマラリアの治療のみならず、予防においても高い評価が得られている。一時、本薬剤による熱帯熱マラリアの治療失敗例が報告され、その中にはアトバコン耐性変異が検出された例もあるが、その後は治療失敗例の報告はなく、今後しばらくは有効性を保ち続ける薬剤と思われ、我が国においても治療および予防を対象として、本薬剤が早急に承認薬となることが望まれる。

治療の前には診断のプロセスがあり、特にマラ

リアでは緊急性があることから、古典的な顕微鏡法に加えて、抗原検出による迅速診断法に期待が持たれている。特に、患者が顕微鏡法の経験が乏しい医療機関を受診したときには、迅速診断法の活用が重要となる。今年度の研究成果からは、迅速診断法の価値が高いことが判明した。国内未承認の治療薬のみならず、診断薬についても国内で承認されることが望まれる。

動物由来回虫類による幼虫移行症は、トリやウシの肉やレバーを食して感染し、肝、肺、脊髄、眼、筋肉、消化管、腎などの深部の臓器や組織に移行し、重大な病変を引き起こす。なかでもイヌ回虫、ブタ回虫の幼虫移行症が多いが、血清学的に両者の区別は不可能であった。今回、ブタ回虫の組換え抗原を作成し、既に報告されているイヌ回虫組換え抗原と組み合わせて鑑別する検査法の開発が進展した。これが将来確立されれば、感染経路がより明らかとなって予防が可能となり、最適な治療を行なうためにも貢献することになる。

輸入感染症としての熱帯病・寄生虫症の治療において、流行地におけるデータは重要である。今回、カンボジアのメコン住血吸虫症、フィリピンの日本住血吸虫症における神経症状に対して、従来のプラジカンテルの単回投与でなくて、3回投与により優れた効果が見られたが、我が国における輸入症例の治療においても大いに参考にすべきことである。

近年、熱帯病・寄生虫症における新規薬剤の開発は滞った感があるが、岡山大学綿矢らは、抗マラリア薬であるアーテミシニン系薬特有のendoperoxide構造を有する合成化合物(N-89)の開発研究を行なっている。今回、N-89の住血吸虫に対する作用をみたが、動物実験での*in vivo*、および*in vitro*の両者においてその効果が示された。既に、アーテミシニン系薬自体が抗住血吸虫活性を有することが示され、ヒト症例において使われつつあるが、アーテミシニン系薬が原材料を植物に依存するのと異なり、本化合物は完全合成であるため、大量生産が可能となる利点を有する。

総括として、薬剤の注文や配付に関して改善すべき点が明らかとなり、アトバコン・プログアニル合剤の有効性と安全性を再確認し、ミルテフォシンの品質検査や血中濃度測定のための方法を確立した。また、マラリア診断における迅速抗原検出キットの評価を行い、最近の国内での寄生虫症

の動向を明らかにし、イヌ回虫とブタ回虫由来幼虫移行症の鑑別に有望な検査法の開発を進展させた。住血吸虫症については、新規合成化合物の作用を明らかにし、流行地における調査研究から、プラジカンテルの最適な投与法を提案することができた。今後もそれぞれの課題を進展させることにより、我が国における熱帯病・寄生虫症の適切な診療に多大な貢献ができると考えられる。

## E. 結論

国内で熱帯病・寄生虫症の最適な診療を行なうために必要な種々の方面からの研究を行ない、成果を挙げつつあり、国際化の時代における日本国民の健康保持のために寄与するものと期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ 木村幹男, 丸山治彦, 三浦聡之. 熱帯病・寄生虫症に対する研究班保管国内未承認薬. *Medical Practice* 27:1565-1568, 2010
- ・ 木村幹男, 名和行文. 「抗原虫薬・抗蠕虫薬」治療薬ハンドブック 2011. (株)じほう, 2011年, p1309-1313.
- ・ Taniguchi T, Kumagai T, Shimogawara R, Ichinose R, Hiramoto A, Sato A, Morita M, Nojima M, Kim HS, Wataya Y, Ohta N. Schistosomicidal and antifecundity effects of oral treatment of synthetic endoperoxide N-89. *Parasitol Int*, in press (E-pub in March 2011), 2011.
- ・ Kumagai T, Furusugima-Shimogawara R, Ohmae H, Wang TP, Lu S, Chen R, Wen L, Ohta N.: Detection of early and single infections of *Schistosoma japonicum* in the intermediate snail, *Oncomelania hupensis* by PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. *Am J Trop Med Hyg.* 83:542-548, 2010
- ・ Kirinoki M, Chigusa Y, Ohmae H, Sinuon M, Socheat D, Matsumoto J, Kitikoon V, Matsuda H.: Efficacy of sodium metaperiodate (SMP)-ELISA for the serodiagnosis of schistosomiasis mekongi. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 42: 25-33, 2011
- ・ 大前比呂思, 千種雄一: 肝住血吸虫症 p. 98-102. 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上) 井廻道夫 編集. 日本臨床社, 大阪, 2010
- ・ 大前比呂思: 肝原虫症 (マラリアとトキソプラズマ) p. 120-126. 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上) 井廻道夫 編集. 日本臨床社, 大阪, 2010
- ・ 大前比呂思, 千種雄一: 肝外胆道寄生虫症 p. 489-496, 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓外胆道編 井廻道夫 編集 日本臨床社, 大阪, 2011
- ・ 大前比呂思: プラジカンテル, メベンダゾール, アルベンダゾール, トリクラベンダゾール. *Medical Practice.* 27: 1549-1554. 2010
- ・ 丸山治彦 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 2011、山口徹、北原光夫、福井次矢編)、pp. 263-264、医学書院 (東京) (2011年1月1日)
- ・ 丸山治彦: 腹部症状 (腹痛、下痢、下血など) (寄生虫の標的臓器別症状からすすめる実地診療—疑い、問診・診断から治療まで—) *Medical Practice* 27: 1496-1550, 2010
- ・ 丸山治彦 寄生虫検査 (これだけは知っておきたい検査のポイント第8集) *medicina* 47 増刊号: 33-34, 2010
- ・ Yoshida A, Nagayasu E, Nishimaki A, Sawaguchi A, Yanagawa S, Maruyama H.: Transcripts analysis of infective larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis* *Parasitol Int* 60: 75-83, 2010
- ・ Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Maruyama H, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Kuroakwa M, Ogawa S, Yasutomo K, Chiba S: Notch signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. *Blood* 117: 128-34, 2010
- ・ Uni S, Boda T, Daisaku K, Ikura Y, Maruyama H, Hasegawa H, Fukuda M, Takaoka H, Bain O: Zoonotic filariasis caused by *Onchocerca dewittei japonica* in a resident of Hiroshima Prefecture, Honshu, Japan, *Parasitol Int* 59: 477-480, 2010

- ・安東加恵、檜原真由美、徳安彰子、明石哲彦、高谷恵子、丸山治彦：気胸・胸水から診断された肺吸虫症の1例 大分市医師会医学雑誌アルメイダ医報 37：2-6, 2010
  - ・宮腰淑子、関谷可奈子、佐藤晶、五十嵐修一、山崎元義、丸山治彦：好酸球性髄膜炎を呈したドロレス顎口虫症の1例 Clinical Parasitol 21：73-76, 2010
  - ・宇仁茂彦、保田智之、大作浩一、福田昌子、丸山治彦、長谷川英男、高岡宏行：イノシシに寄生する *Onchocerca dewittei japonica* による人体寄生例：広島県の症例を含むわが国の症例について Clinical Parasitol 21：77-80, 2010
  - ・山崎宙、山口浩司、佐田政隆、丸山治彦、松岡裕之：趾間部のマダニ咬傷後に足趾血行不良から壊死に陥った1例 Clinical Parasitol 21：103-106, 2010
2. 学会発表
- ・ Haruki K, Miura T, Maruyama H, Kimura M. Reviewing activities of our research group that introduces unlicensed medicines for tropical and parasitic diseases. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, 2010 (October).
  - ・ Kinoshita A, Yamada H, Kotaki H, Kimura M. Effects of antimalarial drugs on the electrocardiographic QT interval modeled in the isolated perfused guinea pig heart system. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, 2010 (October).
  - ・ 波川京子、飯田忠行、木村幹男、尾内一信、菊池均、加藤成生、今田明博。日本人渡航者の性別・年代別渡航前準備の現状と課題。第14回日本渡航医学会学術集会、奈良、2010年(10月)。
  - ・ 谷口斎恵、熊谷貴、下河原理江子、平本晃子、佐藤聡、金恵淑、綿矢有佑、太田伸生 合成環状過酸化化合物 N-89 投与によるマンスン住血吸虫のヘモグロビン代謝への影響 第79回日本寄生虫学会大会、2010年5月、旭川市
  - ・ 平本晃子、佐藤聡、森田将之、綿矢有佑、熊谷貴、下河原理江子、谷口斎恵、太田伸生、金恵淑 環状過酸化化合物 N-89 投与時のマンスン住血吸虫プロテオーム解析 同上
  - ・ 谷口斎恵、熊谷貴、下河原理江子、平本晃子、佐藤聡、金恵淑、綿矢有佑、太田伸生 合成環状過酸化化合物 N-89 投与によるマンスン住血吸虫体内へのヘモゾイン蓄積量に与える影響について 第80回日本寄生虫学会大会、2011年3月、東京
  - ・ 桐木雅史、林尚子、Muth Sinuon、Doung Socheat、Viroj Kitikoon、千種雄一、大前比呂思、松田肇。カンボジア・クラチェ県におけるメコン住血吸虫症疫学調査。第79回日本寄生虫学会大会 旭川市 2010年5月20日～21日
  - ・ 大前比呂思、千種雄一、Sy OS, Keang H, Olveda R. 東南アジアの住血吸虫症の超音波検査診断基準の国際的標準化における問題点。第70回日本寄生虫学会東日本支部大会 栃木県壬生町 2010年10月2日
  - ・ Ohmae H, Kirinoki M, Suniko LS, Boldeero NP, Viacorte EA, Solon AA, Leonard LR, Leshem E, Chigusa Y. Surveys on newly found endemic foci in Southeast Asian countries 2. The 45<sup>th</sup> Japan-US Joint Conference on Parasitic Diseases. Tokyo, Japan January 10-11, 2011
  - ・ 長安英治、伊藤武彦、小椋義俊、吉田彩子、林哲也、丸山治彦、ベネズエラ糞線虫のゲノム・トランスクリプトーム解析、第79回日本寄生虫学会大会(旭川)
  - ・ 長安英治、吉田彩子、丸山治彦、ベネズエラ糞線虫トランスクリプトームシーケンシング、第18回分子寄生虫ワークショップ(草津)
  - ・ 長安英治、小椋義俊、伊藤武彦、吉田彩子、林哲也、丸山治彦、第9回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム(長崎)
  - ・ Eiji Nagayasu, Ayako Yoshida, Haruhiko Maruyama: A bioinformatics approach to identify immunodiagnostic antigens for strongyloidiasis, 8th Asia-Pacific Travel Health Conference (Nara)
  - ・ 長安英治、伊藤武彦、小椋義俊、吉田彩子、林哲也、丸山治彦 ベネズエラ糞線虫のゲノム・トランスクリプトーム解析から見えてきたもの、第4回蠕虫研究会(宮崎)
  - ・ Eiji Nagayasu, Yoshitoshi Ogura, Takehiko Ito, Ayako Yoshida, Tetsuya Hayashi and Haruhiko Maruyama: Genome and transcriptome sequencing of *Strongyloides venezuelensis*, an animal parasitic nematode. 45th Annual Japan-US Joint Conference on Parasitic Diseases

(Tokyo)

- 吉田彩子、長安英治、堀井洋一郎、丸山治彦 ブタ回虫肺移行期幼虫 cDNA ライブラリーの解析から得られた新規 C-type レクチン 第 79 回日本寄生虫学会大会 (旭川)
- Ayako Yoshida, Nobuo Ohta, Haruhiko Maruyama: Depletion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells down-regulates parasite clearance during early phase of *Plasmodium chabaudi* AS infection in A/J mice. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010
- Yoshida A, Nagayasu E, Yoichiro Horii, Naotoshi Tsuji, Hiroshi Yamasaki, Maruyama H: Serological diagnosis of Visceral Larva Migrans with recombinant antigens from *Toxocara* and *Ascaris*. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, Japan, October 20-23, 2010
- 吉田彩子、堀井洋一郎、丸山治彦. ブタ回虫症血清診断用抗原候補分子のフェージディスプレイ法を用いた網羅的検索 第 63 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 60 回日本衛生動物学会南日本支部大会
- Eiji Nagayasu, Ayako Yoshida, Haruhiko Maruyama: Large-scale gene expression

analysis of different developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*, a rodent intestinal nematode. 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep. 7-10, 2010, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Japan

- Haruhiko Maruyama, Ayako Yoshida, Eiji Nagayasu: Not only Fish: Japanese Delicacies and Eosinophilia. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, Japan, October 20-23, 2010
- 吉田彩子、長安英治、丸山治彦 幼虫移行症の診断における局所液の有用性第 63 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 60 回日本衛生動物学会南日本支部大会 (鹿児島市)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
米国特許出願中 33432 (2011) (研究分担者 太田)
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

資料

## 臨床研究倫理審査申請書

平成22年7月26日

(財)結核予防会新山手病院  
倫理審査委員会 御中

研究代表者 (財)結核予防会新山手病院  
第二内科・科長 木村 幹男  
所 属 長 (財)結核予防会新山手病院  
病院長 江里口 正純

臨床研究を実施したいので、つぎの通り研究計画書を提出する。

### 1. 研究課題

国内未承認薬を用いた熱帯病・寄生虫症の治療

(研究班名：国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立)

### 2. 研究組織

1) 研究代表者 (財)結核予防会新山手病院第二内科・科長 木村 幹男  
2) 研究分担者 東京大学医科学研究所先端医療研究センター  
感染症分野・准教授

三浦 聡之

宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野・教授

丸山 治彦

3) 診療担当者 研究班の薬剤使用責任者が該当する(随時変更の可能性あり。研究代表者、研究分担者は診療担当者を兼ねる)

### 3. 研究概要

本臨床研究は、平成22年4月に発足した厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」(別添1)の元に、熱帯病・寄生虫症の治療薬で国内未承認であるが、国内での患者の治療に必要な薬剤を導入し、欧米先進国と同等のレベルで最適な治療を提供することを目指すものである。研究班の名前や支持母体は数年ごとにも変わっても、研究班によるこのような活動は1980年より連綿と継続しており、国の厚生行政においても重要な役割を果たしてきている。

本研究班は、現地住民や旅行者における熱帯病の発生状況、国内も含めた寄生虫症の発

生状況、それらの治療薬の効果や副作用、新規薬剤の開発などを絶えず注視し、必要な国内未承認薬の確保に努める。それらの薬剤は、1) 当該疾患/病態に対して国内承認薬がない場合、2) 国内承認薬があっても、効果あるいは副作用の面から国際的標準に照らして、研究班が保管する国内未承認薬の方が優れていると判断される場合、あるいは 3) 国内承認薬を使用したか、効果あるいは副作用の問題から、国内未承認薬による再治療が必要な場合、に使用する。

個々の症例における薬剤の使用後は、主治医に治療報告書の提出を求め、効果や安全性の確認あるいは検討を行ない、国内における今後の治療の発展のために、それらのデータを還元することを目指す。

なお、本研究では国内未承認薬を用いることから、「介入を伴う臨床研究」として扱い、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）を遵守し、倫理上の配慮を十分に行なう。

#### 4. 研究の背景・目的

近年の急速な国際化に伴い、日本からも観光、ビジネス、途上国援助、学術調査その他で、熱帯・亜熱帯地域へ出かける日本人が増えつつあるが、マラリアその他の熱帯病に対する治療薬で国内承認されているものは少ない。また、国内で発生する可能性がある寄生虫症の治療においても、国内承認薬のみでは十分でない。しかし、国内製薬企業は開発費用に見合う患者数が得られないことから、それらの薬剤の国内開発には消極的である。この様な現状では、当該疾患に罹患して国内で重症化あるいは死亡する症例の発生が危惧される。その対策として、国内未承認薬を確保しておき、国内のどこで患者発生がみられても遅滞なく、しかも適切に治療を行なえる様な体制の構築が求められている。海外では、例えば米国では疾病管理センター (CDC)、英国では感染症センターなどの公的機関が当該国における未承認薬を確保し、最適な医療を提供する体制を確立している。

本研究班は従来から、国内未承認薬として抗マラリア薬を中心に扱っており、重症度や使用禁忌に応じて使い分けができるよう、数種類の抗マラリア薬を導入してきた。なかでも、重症マラリアの治療に導入したキニーネ注射薬は多くの患者の命を救ってきた。最近では、日本からも熱帯アフリカのサファリなどに行く人が増えていることから、感染の危険のある睡眠病の薬剤も導入するなど、時代に応じた薬剤の見直しや追加を行なってきた。また、メトロニダゾール注射薬を導入し、重症化した赤痢アメーバ症患者の救命に役立ててきた。

一方では、これらの薬剤は海外の先進国で承認されてはいるが、日本における臨床試験が行われてはいないため、日本人に対する効果と安全性については注意深い監視が必要でもある。本研究班での薬剤使用は国内承認申請を目的とするものでなく、一定のプロトコ



ールに沿った治療報告書の記載を求めることは困難であるが、その様な限界を考慮に入れつつも、薬剤使用の結果を適切にまとめて評価し、我が国における今後の治療の発展のために還元することを目指す。

## 5. 活動実績

申請者は平成 10 年 4 月から、本研究班の前身である研究班の研究分担者を務めた。そして平成 15 年 4 月からは、当時の研究代表者である名和行文氏(当時は宮崎医科大学教授)の元で積極的に研究班活動を行い、平成 19 年 4 月からは研究代表者を務めている。この間に申請者が行なったことは、殆どの薬剤について購入先を 1 ケ所にして(具体的には、ロンドンの John Bell & Croyden 社)、購入手続きの簡素化を図ったこと、ホームページを作成して、薬剤を必要とする患者の担当医が容易にアクセスできるようにしたこと、メーリングリストを立ち上げて、研究班関係者が症例などのディスカッションを行なえるようにしたこと、ヨーロッパの輸入熱帯病のネットワークである TropNetEurop との関係を強化し、同ネットワーク独自の情報を入手できるようにしたこと、研究班を管轄する厚生労働省医政局研究開発振興課を毎年訪問し、研究班の活動についての指導を受けたり、意見交換を行なっていること、などが挙げられる。

申請者が中心となって新規導入した薬剤としては、マラリアの治療薬アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤、赤痢アメーバ症の治療薬メトロニダゾール注射薬、睡眠病の治療薬スラミン、メラルソプロール、エフロールニチン、リーシュマニア症の治療薬ミルテフォシン、肝蛭症の治療薬トリクラベンダゾール、クリプトスポリジウム症の治療薬ニタゾキサニド、トキソプラズマ症の治療薬スルファジアジン、ピリメタミン、などが挙げられる。さらには、従来導入していた薬剤の製造中止や、購入先との連絡途絶などにより他の製品を選択する必要に迫られた際に、代替品の選択やその使用法の検討も行なった。

本研究班は従来から「寄生虫薬物治療の手引き」を発行し、関係医療機関に無償配布しているが、これは医学書院「今日の治療指針」に診療ガイドラインとしてリストアップされるに至った。本手引きの 2003 年版では、印刷本の発行後に必要となった修正や追加を迅速に掲載するため、作業が簡単で費用がかからない PDF 版を作成し、ホームページ上に掲載したが、この様な小規模改訂を 5 回行なった。これらは研究班関係者に配付しただけでなく、関連学会学術集会の多くの参加者に配付したので、広く医療従事者に利用されている。なお、最新版として平成 22 年 3 月に 2010 年版を発行した。研究班は従来から、医療従事者を対象とした熱帯病・寄生虫症の研修会を開催し、当該疾患の適切な臨床対応に関する啓発を行い、ときには市民公開講座を開催し、海外旅行者に対する注意喚起を行ってきた。

薬剤使用症例のまとめについては、申請者が中心となって合併症のない熱帯熱マラリアにおけるアトバコン/プログアニル合剤、中等症～重症の赤痢アメーバ症におけるメトロニダゾール注射薬について執筆し、いずれも英文論文として発表した。また、国際学会や国内学会での発表も頻回に行い、海外や国内の識者との意見交換から得られた有用な情報を研究班関係者に広く配信した。

## 研究計画書

### 1) 臨床研究概略

#### 薬剤の輸入・保管

- ・ 関連文献を検討し、欧米先進国の熱帯病・寄生虫症の専門家などを訪問し、また我が国での輸入熱帯病・寄生虫症の動向を注視し、国内導入が必要な薬剤の把握に努める。(研究代表者、研究分担者)
- ・ 研究班担当者の個人輸入として、海外の製薬会社や薬品会社から薬剤を購入する。(東京大学医科学研究所の研究分担者)
- ・ 薬剤が国内に到着した段階で、関東信越厚生局より輸入許可を取得する。(東京大学医科学研究所の研究分担者)
- ・ 輸入薬剤は、東京大学医科学研究所附属病院薬剤部の施錠された薬品庫で適切な温度管理のもとで保管し、必要に応じて全国の薬剤使用機関に配付する。(東京大学医科学研究所の研究分担者)
- ・ 診療担当者の各機関でも、薬剤を受け取ってから使用するまでの保管を厳重かつ適切に行なう(盗難や薬剤の不正取扱いの防止、適切な温度管理など)。(診療担当者)

#### 薬剤の試験

- ・ 新規導入薬剤については可能な限り薬剤品質試験を行い、我が国の製剤基準に合致していることを確認する。(国立医薬品食品衛生研究所)

#### インフォームド・コンセント

- ・ 薬剤使用に当っては、研究班作成の薬剤使用説明書(別添 2、詳細後述)に従い、さらに患者が希望すれば「寄生虫症薬物治療の手引き」、薬剤添付文書、研究班ホームページの該当部分、その他の資料を渡し、当該薬剤の使用が最適であること、予想される効果と副作用、その他についての十分な説明を行い、患者は最初から当該薬剤の使用を拒否することも、使用開始後途中で脱落することも自由であること、その他を伝える。それを元に薬剤使用承諾書(別添 3)を取得する。(診療担当者)

註)患者が意識障害を有する場合、未成年者の場合には、代諾者よりインフォームド・コンセントを取得する。また、患者が16歳以上の未成年者の場合には、代諾者ととも本人からも取得しなければならない。代諾者は、配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者、とする。

#### 対象薬剤

- ・ 本研究班が対象とする国内未承認薬は、研究班ホームページ(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)に掲載されたもの

とする(別添 4、今後、変更の可能性あり)。

#### 薬剤使用の条件

- ・ 研究班保管薬剤が使用可能なのは、1) 当該疾患/病態に対する国内承認薬がない場合、2) 国内承認薬があっても、効果や副作用の面から国際的標準に照らして、国内未承認薬の方が優れていると判断される場合、3) 国内承認薬による治療を行ったが、効果あるいは副作用の問題から国内未承認薬による再治療が必要な場合、のいずれかである。
- ・ 薬剤の投与量や投与期間については、薬剤添付文書、世界的標準と評価される教科書や、評価の高い雑誌に掲載された論文などの記載に従うが、「寄生虫薬物治療の手引き」も参考となる。

註) 上記の標準的治療法と大きく異なる治療を行なう場合、あるいは指定された疾患以外の治療に薬剤を使用する場合には、その理由を文書に記載し、前記の研究代表者あるいは研究分担者の許可を得なければならない。

#### 薬剤使用機関

- ・ 薬剤は、本研究班に登録され、研究班ホームページに記載された薬剤使用機関(別添 5、今後変更の可能性あり)にて、使用責任者の元で使用する。

註) 患者の容態などから、最寄りの薬剤使用機関への受診や搬送が不可能な場合などで、人道上、登録された薬剤使用機関以外で薬剤を使わざるを得ない場合には、その理由を文書に記載し、研究代表者あるいは研究分担者の許可を得なければならない。

#### 薬剤使用の実際

- ・ 薬剤使用を開始するに当って、診療担当者は薬剤使用登録書(別添 6)を東京大学医科学研究所の研究分担者に提出する。(診療担当者)
- ・ 重篤有害事象がみられたら、重篤有害事象報告書(別添 7)を用いて、直ちに東京大学医科学研究所の研究分担者に報告する。(診療担当者)

註) 有害事象とは薬剤投与を受けた際におこる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または疾病のことであり、薬剤との因果関係の有無は問わない。なお重篤有害事象とは、有害事象のうち以下のものを対象とする。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれのある場合
  - (2) 治療のために入院を要する、または入院期間の延長を要する場合
  - (3) 障害、または障害につながるおそれのある場合
  - (4) 後世代における先天性の異常が生じた場合
- ・ 重篤有害事象報告がなされた場合には、研究代表者は速やかに自らの機関の長、および研究分担者と各診療担当者にその周知を行う。(研究代表者)
  - ・ 診療担当者は薬剤使用后、治療報告書の記載を行い、東京大学医科学研究所の研究分担者に提出する。治療報告書にはマラリア用(別添 8)と非マラリア用(別添 9)の2種類があ