

る。(診療担当者)

### 薬剤使用症例の監視、解析

- ・ 回収された治療報告書を点検し、本臨床研究の継続に問題となりうる有害事象の有無などにつき、注意深く監視を行なう。(東京大学医科学研究所の研究分担者)
- ・ 各薬剤について一定数の治療報告書が回収された段階で、有効性と安全性に重点をおいた解析を行い、その結果を学会発表や論文掲載の形で公表する。(研究代表者、研究分担者)

## 2) 倫理面での配慮

### 薬剤の導入、品質検査

基本的には、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)を遵守する。本研究班が導入する薬剤は、原則として欧米先進国で承認されているものであり、世界的GMP基準に合致するものである。ただし、当該薬剤を投与しないと患者が重症化し、死亡する危険が高い場合、欧米先進国で承認されていない薬剤を例外的に導入することもありうるが(現在、睡眠病の治療薬が該当)、この場合、世界的に評価されている教科書などに記載されている薬剤に限定する。なお、新規導入薬剤については可能な限り、国立医薬品食品衛生研究所の担当者が品質検査を行い、我が国の製剤基準を満たすことを確認する。

### 個人情報の保護

本研究では、患者氏名、イニシャル、生年月日の記載を求めないが、臨床的解析に必要な年齢、性別、国籍、体重の記載は求める。そして、患者に関する主治医への問い合わせは、当該薬剤の安全な使用にとって必須である場合に限定する。本研究では、患者個人の特定が可能となる対応表を作成しないが、関係医療機関毎での患者数が多くないことから、「連結可能匿名化」に当てはまり、これは精緻な臨床研究の遂行に必要でもある。

### インフォームド・コンセント

患者への説明に用いる薬剤使用説明書には、「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、以下の事項を記載する。

- ① 本臨床研究への参加は全く任意である。
- ② 本臨床研究に参加しなくても、研究班薬剤による治療以外の面で不利な対応を受けない。
- ③ 一度臨床研究への参加を承諾しても、その後撤回するのが可能である。
- ④ 患者が希望すれば、本臨床研究に関する資料の提供を受けられる。
- ⑤ 本臨床研究に参加しても、研究目的の検体採取や検査を行なうことはない。
- ⑥ 薬剤は研究費で購入したものであり、薬剤自体は無料であるが、他の診療費は支払う必要がある。
- ⑦ 本臨床研究に参加しても、患者は金銭的謝礼を受けることはできない。

- ⑧ 研究成果につき、個人を特定できない形で学会発表や学術雑誌への掲載がありうる。
- ⑨ 本臨床研究に当っては、保険会社と臨床研究保険の契約を締結する(別添 10)。それにより、医薬品副作用被害救済制度に定める障害等級 1 級・2 級に該当する健康被害を生じるか、不幸にして亡くなった場合には、医薬品副作用被害救済制度に準じ、障害補償金や遺族補償金が支払われる。ただし、機会原因に起因する健康被害(例として、入院中の給食による食中毒、通院途中での交通事故など)、因果関係を合理的に否定できる健康被害、原疾患の悪化による健康被害、被験者に対して本剤の予期した効果またはその他の利益を提供できなかった場合、および賠償責任・過失責任を問えるものが存在する場合は、補償の対象とはならない。

#### 個人情報の管理

薬剤の使用に関連する書類は、東京大学医科学研究所の研究分担者が厳重に保管し、閲覧は他人が見ることの不可能な条件でのみ、しかも必要最小限度に行なう。

### 3) 研究期間

研究代表者の所属機関の倫理審査委員会で承認を受け、それを元に、それぞれの診療担当者の所属機関の倫理審査委員会で承認が得られた時点から薬剤使用を開始し、終了は平成 25 年 3 月 31 日とする。

### 4) 対象症例数

研究班保管薬剤による治療を必要とする症例が発生すれば対象となるので、あらかじめ対象症例数を定めることは不可能である。しかし、臨床研究保険の契約において、3 年間でマラリア 250 例、赤痢アメーバ症 300 例、その他 200 例までの症例数としている。

## 薬剤使用説明書

わが国では輸入熱帯病や寄生虫症の症例数が少ないため、それらの治療薬として欧米では標準的に使用されているにもかかわらず、わが国で承認薬となっていない薬剤、すなわち国内未承認薬があります。その対策として、下記の我々の研究班が輸入熱帯病や寄生虫症の治療薬で国内未承認のものを輸入・保管し、それらの薬剤による治療が必要な患者様に使えるような体制を作っております。

今回、担当医があなたの病状を検討した結果、以下の理由で国内未承認薬である\_\_\_\_\_を使うのが最適と判断しました。

- あなたの病気/状態に対して国内承認薬がなく、国内未承認薬の使用が必要と判断される
- あなたの病気/状態に対して国内承認薬はあるが、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
- あなたの病気/状態に対して国内承認薬を使用したけど、効果や副作用の問題から国内未承認薬による再治療が必要と判断される

本薬剤を使用することは、研究班の臨床研究の被験者になることです。本臨床研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）を遵守しています。本薬剤を使用するかどうか決めるのは、ご本人の自由意志です。薬剤の使用を拒否することもできますし、それによって他の診療面で不利益を蒙ることはありません。また、本薬剤の使用を開始した後で、途中から離脱することも可能です。本薬剤を使用しても、研究目的の検体採取や検査を行うことはありません。本薬剤は研究費で購入しており、あなたがその費用を負担する必要はありませんが、他の診療費は通常通り支払う必要があります。また、本薬剤の使用によって、あなたへの謝金の支払いはありません。

本薬剤の使用後には、担当医からあなたの病気の経過（症状や血液検査の結果など）を書いた報告書が研究班に送付されますが、その報告書の中で個人情報の記載は、年齢、性別、体重、国籍のみであり、氏名や生年月日は伏せられます。また、研究班はそれらの報告書を厳重に保管致します。後日、研究班はそれらの情報を集計し、今後の治療の発展のために学会や専門誌で発表することがありますが、その際には個人を特定できないようにします。

なお前述のように、本研究班の国内未承認薬は世界的には標準的なものですが、我が国では未承認薬であるので、万が一の健康被害のことも考慮し、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して臨床研究保険に加入しています。それにより、医薬品副作用被害救済制度に定める障害等級1級・2級に該当する健康被害を生じるか、不幸にも亡くなられた場合には、医薬品副作用被害救済制度に準じ、障害補償金や遺族補償金が支払われます。ただし、機会原因に起因する健康被害(例として、入院中の給食による食中毒、通院途中での交通事故など)、因果関係を合理的に否定できる健康被害、原疾患の悪化による健康被害、被験者に対して本剤

の予期した効果またはその他の利益を提供できなかった場合、および賠償責任・過失責任を問えるものが存在する場合は、補償の対象とはなりません。

以上述べたこと、あるいはその他の疑問点などについて、担当医と十分にお話をした上で、本薬剤の使用に同意されるか否かにつき、ご判断をお願いいたします。なお、お問い合わせ、疑義照会、本研究に関する資料請求などについては、下記の関係者にご連絡下さい。

**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」**

**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**

**電話：042-391-1425、FAX：042-391-5760**

**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**

**電話：03-5449-5338、FAX：03-5449-5427**

**宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病学分野・教授**

**丸山 治彦**

**電話：0985-85-0990、FAX：0985-84-3887**

この書式は各医療機関で保管し、複写を患者様に渡すこと

## 薬剤使用承諾書

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」

研究代表者 殿

患者氏名： \_\_\_\_\_

受診医療機関名： \_\_\_\_\_

この度、 \_\_\_\_\_ (疾患名) に対して国内未承認薬による治療を受けることに関し、 \_\_\_\_\_ 医師より、薬剤使用説明書を元に十分に説明を受け、疑問点に対しても十分に話し合う機会を得ました。

ここに、本薬剤による治療を受けることを承諾致します。

使用薬剤名： \_\_\_\_\_

説明期日： 年 月 日

説明医師(署名)：

年 月 日

承諾者：本人、配偶者、子(成人に限る)、父、母、その他( )

住所：〒 -

氏名： \_\_\_\_\_ 印

対象とする国内未承認薬

商品名	一般名	含量	経路	会社	適応
Avloclor	リン酸クロロキン	クロロキン塩基155 mg	経口	AstraZeneca	マラリア
Malarone	アトバコン/プログアアル合剤	アトバコン250 mg/塩酸プログアアル100 mg	経口	GlaxoWellcome	マラリア
Riamet	アーテメター/ルメファントリン合剤	アーテメター 20mg/ルメファントリン 120mg	経口	Novartis	マラリア
Plasmotrim Rectocaps	アーテスネート	50 mg, あるいは200 mg	坐剤	Mepha	マラリア
Quinimax (250 mg/2 ml)	グルコン酸キニーネ	キニーネ塩基 250 mg/2 ml アンブール	注射	Sanofi-Winthrop	マラリア
Primaquine	リン酸プリマキン	プリマキン塩基7.5 mg	経口	Durbin PLC	マラリア(三日熱、卵形マラリアの根治療法)
Flagyl Inj.	メトロニダゾール	0.5 w/v%(100 ml)	注射	Rhone-Poulenc Rorer	赤痢アメーバ症
Humatin	パロモマイシン	250 mg	経口	Parke Davis	赤痢アメーバ症(低吸収性薬剤)
Pentostam	スチボグルコン酸ナトリウム	100 mg/ml(100 ml)	注射	GlaxoWellcome	リーシュマニア症
Impavido	ミルテフォシン	50 mg	経口	Zentaris	内臓リーシュマニア症
Egaten	トリクラベンダゾール	250 mg	経口	Novartis	肝蛭症
Germanin	スラミン	1 g/バイアル	注射	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Arsobal	メラルソプロール	180 mg/5 mlバイアル	注射	Specia	アフリカトリパノソーマ症
Ornidyl	エフロールニチン	200 mg/ml(100 ml)	注射	Aventis	アフリカトリパノソーマ症
Alinia	ニタゾキサニド	500 mg	経口	Romark	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)
Lampit	ニフルチモックス	120 mg	経口	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Sulfadiazine	スルファジアジン	500 mg	経口	CP Pharmaceuticals	トキソプラズマ症
Daraprim	ピリメタミン	25 mg	経口	GlaxoSmithKline	トキソプラズマ症
Brolen	イセチオン酸プロパミジン	0.1%(10 ml)	点眼	-	アカントアメーバ角膜炎

今までの製品の入手が不可能となったり、会社の合併により会社名が変わったり、含量が変わったりすることはありうる。

薬剤使用機関と使用責任者

薬剤使用機関	使用責任者	電話
市立釧路総合病院小児科	足立 憲昭	0154-41-6121
市立札幌病院感染症内科／消化器内科	永坂 敦	011-726-2211
仙台市立病院内科／感染症科	神田 暁郎	022-266-7111
獨協医科大学越谷病院臨床検査部	春木 宏介	048-965-1111
成田赤十字病院感染症科	野口 博史	0476-22-2311
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	三浦 聡之、菊地正、清水 少一	03-5449-5338
国立国際医療研究センター病院・国際疾病センター	水野 泰孝	03-3202-7181
都立墨東病院感染症科	大西 健児	03-3633-6151
都立駒込病院感染症科	菅沼 明彦	03-3823-2101
聖路加国際病院内科感染症科	古川 恵一	03-3541-5151
結核予防会新山手病院内科	木村 幹男	042-391-1425
横浜市立市民病院感染症部	立川 夏夫	045-331-1961
新潟市民病院感染症科／呼吸器科	塚田 弘樹	025-241-5151
名古屋市立東部医療センター・東市民病院感染症科	水野 芳樹	052-721-7171
奈良県立医科大学附属病院感染症センター	三笠 桂一	0744-22-3051 (内 3525)
京都市立病院感染症科	清水 恒広	075-311-5311
大阪市立総合医療センター・感染症センター	後藤 哲志	06-6929-1221
りんくう総合医療センター・市立泉佐野病院内科	玉置 俊治	072-469-3111
神戸大学大学院医学研究科・微生物感染症学講座感染治療学分野	岩田 健太郎	078-382-6296
鳥取大学医学部感染制御学講座・医動物学分野	福本 宗嗣	0859-38-6093
愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター	高田 清式	089-960-5098
福岡市立こども病院・感染症センター	青木 知信	092-713-3111
長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野	森本 浩之輔	095-819-7842
宮崎大学医学部感染症学講座・寄生虫学分野／膠原病・感染症内科	丸山 治彦	0985-85-0990
琉球大学大学院医学研究科・感染病態制御学講座分子病態感染症学分野	健山 正男	098-895-1144

この書式は、薬剤開始時に以下のいずれかの方法で中央保管施設にお送り下さい

・FAX: FAX 番号 03-5449-5427、東大医科研 三浦 聡之

・E-mail: miura523@ims.u-tokyo.ac.jp

書式は <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/HTML/page-DL.htm>

・郵送: 〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東大医科研病院感染免疫内科 三浦 聡之

## 薬剤使用登録書

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」

研究代表者 殿

下記患者の疾患につき、貴研究班が輸入・保管する下記の国内未承認薬による治療が最適であると判断され、患者様に十分な説明の上、書面による承諾を得ました。そのため、当該薬剤の使用を開始しますので、ここにその登録をいたします。

なお、後日治療報告書を提出致します。

記

患者年齢：\_\_\_\_\_ 性別：男 女

診断名：\_\_\_\_\_

薬剤名：\_\_\_\_\_ (数量 \_\_\_\_\_)

薬剤開始日：(西暦) \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

担当医師氏名：\_\_\_\_\_

施設の名称：\_\_\_\_\_ Tel ( \_\_\_\_\_ )

「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」



この書式は、事象発生後ただちに下記までFAXして下さい。

FAX 番号 03-5449-5427 東大医科研 三浦 聡之

## 重篤有害事象報告書

「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」

研究代表者殿

報告日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

報告者氏名： \_\_\_\_\_

医療機関名： \_\_\_\_\_ 診療科： \_\_\_\_\_

連絡先：Tel ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

国内未承認薬の使用に際して、重篤な有害事象が発生したため緊急報告します。

患者情報 年齢： _____ 性別：男 女 病名： _____	重篤と判断した理由 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 障害または障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の異常が生じた場合 <input type="checkbox"/> その他 [ _____ ]
使用薬剤 薬剤名： _____ 剤形： _____ Lot 番号： _____	使用薬剤との因果関係 <input type="checkbox"/> 明らかに関係あり <input type="checkbox"/> おそらく関係あり <input type="checkbox"/> 関係あるかどうか不明 <input type="checkbox"/> おそらく関係なし <input type="checkbox"/> 明らかに関係なし
発生日： _____ 年 _____ 月 _____ 日	
重篤有害事象： _____	転帰： _____ 確認日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
経過： _____	

この書式は、治療終了後下記に郵送して下さい。

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東大医科研病院感染免疫内科 三浦 聡之

マラリア報告書 1/4

## マラリア治療報告書

報告年月日 年 月 日

使用薬剤名： \_\_\_\_\_

薬剤保管者：氏名 \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

患者担当医：氏名 \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

患者情報	年齢	性別：男・女
	日本人・外国人（国籍 _____）	体重 _____ kg

発病日	20 年 月 日	原虫種	熱帯熱	三日熱	四日熱	卵形	混合（熱・三・四・卵）
再発の場合：	初発日	西暦	年	月	日		

渡航（居住）先	渡航（居住）期間	現地発病の有無	予防内服の有無	予防薬剤名	内服状況
	西暦 年 月 日 ～ 年 月 日	有・無	有・無		完遂・中断

旅行（滞在）の目的	
推定感染地	

現病歴（他医療機関の受診を含む）

抗マラリア療法剤	主要薬剤（用法・用量、投与期間）	併用薬剤（用法・用量、投与期間）

「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」

発熱消失時間	投与後 時間・日	原虫消失時間	投与後 時間・日
総合効果判定	著効・有効・無効・悪化・不明	副作用の有無*	無・有・不明
予後	全治・再発（再燃）・死亡・不明・その他（ ）		

\*有の場合は次頁にご記入下さい。

経過（長期にわたる場合はコピーして追加してください）

年/月/日		西暦	西暦	西暦	西暦	西暦	西暦	西暦	西暦	西暦	西暦
		/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
体 温	41℃										
	40℃										
	39℃										
	38℃										
	37℃										
	36℃										
	35℃										
原虫数 (/μl) *											
一 般 症 状	発熱										
	悪寒・戦慄										
	頭痛										
	筋肉痛										
	関節痛										
	全身倦怠感										
	食欲不振										
	嘔気・嘔吐										
	腹痛										
	下痢										
	けいれん										
	意識障害										
	貧血										
	黄疸										
	脾腫										
	肝腫大										
	出血傾向										

\* 熱帯熱マラリアでは、上段に無性原虫数、下段に有性原虫（生殖母体）数を記載

## 副作用

症状		
発現日	投与後 時間目/ 日目	投与後 時間目/ 日目
発現までの 総投与量		
程度 経過 および 処置		
薬剤との 関連性		
コメント		

## 治療経過など

臨床検査結果 (検査項目についてご記入下さい)

項目		年月日 (西暦)										貴院における 正常値		
血液検査	血液学	血沈 (mm/1h)										~		
		赤血球 (x10 <sup>4</sup> )											~	
		ヘモグロビン (g/dl)											~	
		ヘマトクリット (%)											~	
		白血球数												
		白血球	好中球	sta										~
				b										~
		百分率 (%)	好酸球	seg										~
				好塩基球										~
				単球										~
				リンパ球										~
		血小板数 (x10 <sup>4</sup> )											~	
		プロトロンビン時間											~	
		aPTT											~	
	フィブリノーゲン											~		
	FDP											~		
	生化学	総蛋白											~	
		GOT											~	
		GPT											~	
		LDH											~	
		AL-P											~	
		γ-GTP											~	
		総ビリルビン											~	
		直接ビリルビン											~	
		間接ビリルビン											~	
		総コレステロール											~	
		BUN											~	
		血清クレアチニン											~	
血清Na												~		
血清K												~		
血清Cl											~			
CRP											~			
尿検査	蛋白											~		
	糖											~		
	沈渣											~		
											~			
											~			
											~			
											~			
											~			

「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」

この書式は、治療終了後下記に郵送して下さい

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東大医科研病院感染免疫内科 三浦 聡之

マラリア以外報告書 1/3

## 治療成績報告書 (マラリア以外)

使用薬剤名 : \_\_\_\_\_

薬剤保管者 : 氏名 \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

患者担当医 : 氏名 \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

患者情報	年齢	性別 : 男・女
	日本人・外国人 (国籍)	体重 kg
病名		
発病日	西暦 年 月 日	(初発・再発)
診断根拠		

輸入症例のみ記入

渡航先	滞在期間	現地発病の有無	予防内服の有無	薬剤名 用法

推定感染地		現地での職務 又は旅行目的	
-------	--	------------------	--

現病歴 (他医療機関の受診を含む)

治 療 薬	供与された薬（用法・用量・投与期間など）	主な併用薬剤（用法・用量・投与期間など）
	（治療経過を含む）	

有効性	著効、有効、無効、悪化、不明、その他（ ）
転帰	全治、軽快、再発（再発状態）、死亡、不明（ ）
その他	

## 副作用（当該疾患による固有の症状を除く）

症状	
発現状況	投与後（時間・日）
発現までの総投与量、その他	
程度、経過および処置	
薬剤との関連性	
その他	

臨床検査結果（検査項目についてご記入下さい）

項目		年月日（西暦）										貴院における 正常値		
血液学	血液学	血沈 (mm/1h)										～		
		赤血球 (x10 <sup>4</sup> )										～		
		ヘモグロビン (g/dl)										～		
		ヘマトクリット (%)										～		
		白血球数										～		
		白血球	好中球	sta										～
				b										～
				seg										～
			百分率 (%)	好酸球										～
			好塩基球										～	
			単球										～	
			リンパ球										～	
			血小板数 (x10 <sup>4</sup> )										～	
			プロトロンビン時間										～	
		aPTT										～		
		フィブリノーゲン										～		
		FDP										/～		
	生化学	総蛋白											～	
		GOT											～	
		GPT											～	
LDH												～		
AL-P												～		
γ-GTP												～		
総ビリルビン												～		
直接ビリルビン												～		
間接ビリルビン												～		
総コレステロール												～		
BUN												～		
血清クレアチニン												～		
血清 Na												～		
血清 K												～		
血清 Cl												～		
CRP												～		
尿検査	蛋白											～		
	糖											～		
	沈渣											～		
											～			
											～			
											～			
											～			
											～			

「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」



1. 賠償責任保険金額

- ・1名 てん補限度額：1億円（免責金額0円）
- ・1事故 てん補限度額：3億円（免責金額0円）
- ・期間中 てん補限度額：3億円（免責金額0円）

2. 補償責任保険金額

保険金額区分	支払区分	1 被験者てん補限度額	1 事故・期間中てん補限度額
死亡補償保険金	被験者が生計維持者の場合	2000万円	3億円
	被験者が生計維持者以外の場合	700万円	
後遺障害補償保険金	被験者が生計維持者の場合	後遺障害1級 3000万円	
		後遺障害2級 2400万円	
	被験者が生計維持者以外の場合	後遺障害1級 2000万円 後遺障害2級 1600万円	

\*なお、機会原因に起因する健康被害(例として、入院中の給食による食中毒、通院途中での交通事故など)、因果関係を合理的に否定できる健康被害、原疾患の悪化による健康被害、被験者に対して本剤の予期した効果またはその他の利益を提供できなかった場合、及び賠償責任・過失責任を問えるものが存在する場合は、補償の対象とはならない。

## Ⅱ. 分担研究報告

## 国内未承認薬の有効性と安全性

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 アトバコン・プログアニル合剤を投与したマラリア症例で平成 17 年の研究報告に含まれなかったもの、およびその後に治療報告書が提出されたものを解析した。成人では熱帯熱マラリア 14 例と三日熱/卵形マラリア 12 例、小児では 2 例(1 歳 5 ヶ月、2 歳 0 ヶ月)が対象となったが、いずれにおいても本薬剤は有効性に優れ、安全性にも特別な問題はないと思われた。

### A. 研究目的

マラリアは、先進国から熱帯/亜熱帯地域へ行く旅行者にとって致命的にもなりうる最も重要な感染症の一つである。ヨーロッパおよび北アメリカの旅行者でのマラリア罹患者数は年間 3 万人と推定され、それらの先進国でも熱帯熱マラリアの致死率は 1~2%に上る。熱帯熱マラリアでは世界的に薬剤耐性が進行しており、その治療は次第に困難になっている。また、現存する抗マラリア薬の副作用も問題となっている。そのため効果の高い、しかも副作用の少ない抗マラリア薬の開発が望まれていた。

我が国の感染症サーベイランスにおいて、マラリア症例は 1990 年代では 50~80 例であり、2000 年には 154 例を記録したが、その後の 2001~2008 年では年間 52~109 例であり、しかも年々減少傾向がみられている。このように、我が国でのマラリア症例数は多くない現状を反映し、国内で治療薬として認可されているのはキニーネ経口薬とメフロキンのみである。最近までスルファドキシム・ピリメタミン合剤も国内承認薬であったが、薬剤耐性の問題から効果が減弱しつつあり、副作用も無視できないことから、全世界的にマーケットから撤退することとなった。メフロキンについては副作用、特に精神神経系副作用が問題となっており、予防よりも治療の場合に出現頻度が高いとされている。また、タイ・ミャンマーやタイ・カンボジ

ア国境地帯の熱帯熱マラリアではメフロキン耐性が大きな問題となっている。

アトバコン・プログアニル合剤は薬剤耐性熱帯熱マラリアを対象に開発されたものであるが、世界的には 1990 年代後半に入手可能となった。はじめはタイ、フィリピン、ブラジル、サハラ以南アフリカなどの semi-immune を対象に臨床試験が行われたが、有効性と安全性に優れていることが報告された。また最近では、non-immune の旅行者を対象にした臨床試験も行われているが、概して良好な結果が得られている。

我々の研究班は 1999 年より、国内未承認薬であるアトバコン・プログアニル合剤を導入し、本薬剤を必要とする症例での治療に役立ててきた。そして、当時の研究班である「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」(KH42075)の平成 17 年度研究報告書において、non-immune の合併症のない成人熱帯熱マラリア症例で本薬剤を使用した 20 例を対象とし、メフロキンを使用した 50 例と比較したが、効果はほぼ同等であり、副作用全体および精神神経系副作用のいずれにおいても、本薬剤の方が優れていると思われた。今回、それ以降の症例を中心に、また以前の症例でも semi-immune あるいはその可能性、原虫種別で三日熱/卵形マラリアであるが故に平成 17 年度報告書での解析に含めなかつ

た症例も対象とし、本薬剤の有効性と安全性が再確認されるかどうかの検討を行なった。また、平成 17 年度と同様、少数ながらも小児での使用例も解析対象とした。

## B. 研究方法

### 薬剤

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、他の輸入薬剤と同様に関東信越厚生局から輸入許可を取得し、通常は東京大学医科学研究所の研究分担者が保管し、必要に応じて各薬剤使用機関に供給している。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 3,000mg、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。

### 症例の解析

解析は、治療終了後に主治医から送付されるマラリア治療報告書を元にしたが、記載内容が不明の場合には、必要に応じて主治医に問い合わせを行なった。それらの中から、同時期に他の抗マラリア薬が使用されなかった症例を選び出した。ただし、三日熱および卵形マラリアでは急性期治療の後に根治療法としてプリマキンを投与するのが一般的であり、それは本薬剤の効果判定には影響を与えないため、プリマキン使用例は解析対象とした。

マラリアに対する免疫が無い、すなわち“non-immune”については、日本を含むマラリア非流行地に 1 年以上居住している者と定義し、治療報告書に記載された国籍や旅行歴から判断した。それに該当しない場合、免疫有り (semi-immune) と判定した。薬剤の有効性の判定については、治療報告書で「著効」、「有効」、「無効」、「悪化」、「不明」に分類された総合効果と、「全治」、「再発 (再燃)」、「死亡」、「不明」、「その他」に分類された予後を元にした。

### 倫理面への配慮

本研究班の薬剤使用に当って患者は、当該疾患

の治療に当該薬剤の使用が適切であることを十分に理解し、あり得る副作用について主治医より十分な説明を受け、最終的に当該薬剤の使用を承諾した旨のインフォームド・コンセントを書面で提出している。

本研究班では、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)を遵守した薬剤使用を行なうべく、研究代表者の所属機関の倫理審査委員会に研究計画書を提出し、平成 22 年 7 月 28 日付けで承認を取得した。それに当っては、同指針に基づいて臨床研究保険契約を締結した。そして、これを元に薬剤使用機関の代表者 (薬剤使用責任者) に、各機関での薬剤使用について倫理審査承認を受けるよう依頼した。現在、承認取得を済ませた機関が増えつつあるが、それらの機関では同指針の基準に完全に合致した薬剤使用が行われている。

## C. 研究結果

### 成人の熱帯熱マラリア (表 1)

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、推定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、No. 4 でキニーネ点滴静注 + メフロキン、No. 6 と No. 14 ではアーテメター・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。No. 5 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。No. 11 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 (表 2)

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、推定感染地はパプアニューギニアが半数以上を占めたが、そ