

201108011A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 幹男

平成24(2012)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	木村 幹男……	1
(資料) 倫理審査委員会提出書類		
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……	40
3. 国内未承認薬の輸入・管理・供給	古賀 道子……	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
(資料) 国際学会および国内学会発表資料		
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……	68
7. 最新の治療情報の収集・解析と還元	加藤 康幸……	72
(資料) 研究班ホームページ薬剤情報改訂の原稿		
8. 寄生虫症の血清疫学と治療の評価	丸山 治彦……	112
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		……119
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 本研究班の主要な活動として、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。そして本年度は、赤痢アメーバ症の治療薬剤パロモマイシンの安全性を中心に検討した。さらに導入薬剤使用の傾向、薬剤入手法の再検討を行い、今後の安定供給に役立たせることを目指した。複数のアミノグリコシド系抗菌薬一斉分析の手法を開発し、近年の寄生虫症の疫学的特徴を解明し、幼虫移行症における組換え抗原を用いた診断法の開発を進展させ、マラリア迅速診断キットの有用性を示した。また、カンボジアでメコン住血吸虫症およびその他の寄生虫症に対する治療薬の効果を検討し、住血吸虫感染モデルで新規合成化合物の作用機序を検討した。研究班ホームページ上の薬剤情報の改善策を検討し、プリマキン使用例の一部につき解析を行った。

### 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→助教 古賀  
道子
- (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) 国立国際医療研究センター国際疾病センター  
医長 加藤 康幸
- (7) 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

### 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、2010年には16,637,224人(確定値)、2011年には16,994,200人(暫定値)と報告されている(日本政府観光局JNTO)。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、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(確定値)に上ったが、2011年には東日本大震災の影響を受けてか6,218,747人(暫定値)に減少した(前述のJNTO)。しかし今後も、日本に入学してから熱帯病などを発症する外国人への対応は益々必要となるであろう。しかるに、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。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、国内におい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つ必要がある。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重要である。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

### 薬剤の使用および副作用報告

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、副作用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。

### アミノグリコシド系抗生物質の簡易一斉分析

一斉分析のためのカラムについて、親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)カラム及び逆相系オクタデシルシリル化シリカゲル(ODS)カラムをそれぞれ3種類ずつ選定した。移動相は、HILICカラムについてはアセトニトリル及び1%のギ酸を含む150 mM 酢酸アンモニウム溶液を移動相としたグラジェントモードを、またODSカラムについては、アセトニトリル及びイオン対試薬の水溶液の混合溶液を移動相としたグラジェントモードに

て分離を行った。イオン対試薬は、Trifluoroacetic Acid (TFA)、Heptafluorobutyric Acid (HFBA)、Undecafluorohexanoic Acid (PFFA-6)およびPentadecafluorooctanoic Acid (PFFA-8)を選択した。

高速液体クロマトグラフィーシステムは、ELSD検出器(ELSD-LT II、島津製作所)を接続した島津Class VP-10 HPLC systemを用いた。検出条件は圧力及びネブライザー温度をそれぞれ350 kPa及び55°Cに設定した。

分析法の妥当性の確認には、各アミノグリコシド化合物を0.5 mg/mLに調製した水溶液を用い、溶出条件はアセトニトリル(移動相A)及びPFFA-8水溶液(移動相B)を用いたグラジェントを採用し、移動相Bの割合を60%(0 min) → 54%(3 min) → 43%(27 min) → 60%(30 min)に設定した。流速及びカラム温度は1.0 mL/minおよび40°Cに設定した。注入量は1 µLとした。

### パロモマイシンの安全性と有効性

2004年に赤痢アメーバ症に対する薬剤としてパロモマイシンを導入し、使用症例が蓄積されたことから、それらの解析を試みた。本薬剤は主に急性期治療終了後に再発予防の目的で使われ、効果の判定は困難であり、主に安全性を明らかにすることを主眼とした。しかし、効果判定可能症例も少なからずあることが判明した。これらの解析には主治医から提出された治療報告書を元にしたが、必要に応じて主治医への直接の問い合わせも行なった。

### 寄生虫症の血清診断と発生動向

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 microtiter-plate ELISA法による精査を行なっているが、今回、2011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。

### 組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

組換えブタ回虫抗原 rAs16 は農業食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所の辻尚利博士から、組換えトキソカラ抗原 rT.canisAg は国立感染症研究所・寄生動物部の山崎浩博士から供与いただいた。患者血清は、宮崎大学医学部寄生虫学分野

において 2005 年以前に動物由来の回虫類による幼虫移行症と診断された患者、他の寄生虫疾患(肺吸虫症とアニサキス症)と診断された患者、およびどの寄生虫にも感染していないと判定された患者の血清を用いた。

抗体と血清の結合は通常酵素抗体法により評価し、非感染者血清の吸光度の平均 + 3SD をカットオフ値とした。患者が感染したのがイヌ回虫なのかブタ回虫なのかという推定は、それぞれの抗原に対する吸光度の比をとって、吸光度(イヌ回虫抗原)/吸光度(ブタ回虫抗原)が 2.0 以上であればイヌ回虫、吸光度(ブタ回虫抗原)/吸光度(イヌ回虫抗原)が 2.0 以上であればブタ回虫とした。

イヌ回虫感染とブタ回虫感染を抗体検査によって確実に鑑別するには、検査に用いるそれぞれの虫種由来の抗原が種特異的なエピトープを持っていることが必要である。そこで、ブタ回虫症の診断用抗原として有望な rAs16 がブタ回虫特異的なエピトープを有するかどうかを、ブタ回虫感染ブタ血清を用いた吸収試験(阻害試験)により検討した。

ブタ回虫感染ブタ血清は、コペンハーゲン大学の Stig Milan Thamsborg 教授から供与された。血清は、ブタに虫卵を経口投与して 58、102 日後に採取したものをを用いた。アッセイは、あらかじめブタ血清をインヒビター抗原でインキュベートした後に、rAs16 との結合をアッセイした。抗原のコーティング濃度は 0.5~1.0 µg/ml、血清の希釈倍率は 1,000 倍とした。

#### 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 社)、Malaria Ag Pf/Pan、Malaria Ag (ともに 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、原虫検出を試みた。なお、これらのキットの一部が入手困難となったため、途中から Malaria P. f. & Pan Ag Rapid Test Kit (Bionote 社)に変更した。また、Malaria Ag ではできる限り経時的検査を行い、キットが陰影化する原虫数を明らかにすることを試みた。

サル *Macaca fuscata* にサルマラリア原虫である *Plasmodium knowlesi* を  $10^9$  個静注し、感染後 24

時間毎に 60 日間採血を行った。感染 7 日後にクロロキンで治療を行い、15 日目まで血中プロカルシトニンを測定したが、免疫クロマト法 (BRAHMS PCT-Q) および、三菱メディエンス外注してのエクルーシス試薬ブラームス®PCT を用いた。

#### カンボジアでの寄生虫症に対する薬剤の効果

2011 年 3~5 月にかけて、カンボジア王国、クラチエ省のメコン住血吸虫症の浸淫地で、全住民を対象とした寄生蠕虫症対策として、プラジカンテル(用量 40 mg/kg の 1 回投与)とメベンダゾール(用量 500 mg の 1 回投与)による集団治療が行われた。その効果判定のため、集団治療が行われた地域の 6 つの小学校で、治療後 4~6 週間で、計 751 人の児童を対象とした Kato-katz 法(3 日間連続)による糞便検査を行った。その検査で陽性を示した例に対して、集団治療時の他の薬剤の服用状況について確認するとともに、総量 40 mg/kg/日で 2 分割投与とする方法でのプラジカンテル再投与、もしくは、400 mg の 1 回投与方法でのアルベンダゾール投与を行った。そして、やはり 4~6 週間後に、治療効果の判定を Kato-katz 法(3 日間連続)にて行った。

#### 抗マラリア治療薬 N-89 の抗住血吸虫作用

マンソン住血吸虫 (Sm) (Puerto Rico 株)を用いた *in vivo* の経口投与による抗住血吸虫作用のうち、感染 5 週で投与することによる雌成虫の発育と生殖に対する障害効果を解析することとした。

合成化合物の N-89 は artemisinin と同様に endoperoxide 構造を持ち、抗マラリア原虫活性を持つが、類似構造を持つ artemisinin が住血吸虫にも効果を持つことから N-89 にも同様の期待があり、検討を行った。

*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 5 週後に N-89 を 300 mg/kg、2 日連用でオリーブオイルと共に経口投与を行い、感染 8 週でマウスを解剖して虫体を回収して、体長測定と虫体中のヘモゾイン量の測定とマウス体内の残存虫卵数を検討した。また、鉄代謝にかかわる酵素としてカテプシン D の酵素活性を検討した。

#### 最新の治療情報の収集・解析と還元

研究班ホームページに掲載されている各薬剤の情報は約 10 年前のものであり、内容的にも構造上でも改訂を迫られているので、研究分担者・協力

者(寄生虫学, 熱帯医学, 公衆衛生学で修士, 博士号を有する内科医4名が中心)により、現行の内容を批判的に分析し、研究分担者・協力が者文献検索, 流行地調査などを行い、上記分析で得られた結果を反映させるように、新しい薬剤情報の原稿を作成した。その後、研究分担者・協力者による会議で原稿内容を批判的に検討し、11月の研究班会議で研究代表者・研究分担者・全国の薬剤使用機関責任者に改訂原稿を配布し、意見を収集し、原稿の最終版を作成し、研究代表者・研究分担者の査読を予定している。

また、担当する研究分担者は研究班ホームページの薬剤情報の一つとして、プリマキンを使用したマラリアの自験例(国立国際医療研究センター病院)を、有効性と安全性の面から解析した。

#### 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旨とし、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、各薬剤使用機関ではこれを元に自らの倫理審査委員会で承認を得た。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た。その後に必要な薬剤使用登録書、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た。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、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。そこでは、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、書面で同意を得た。

### C. 研究結果

#### 薬剤の使用および副作用報告

2011年には薬剤使用症例が延べ101例あり、最近の1~2年と比べて約1割増加していた。また、治療報告書の提出は81例(80%)であり、過去4年

間でもっとも高い回収率となった。薬剤別に検討すると、マラリア治療薬では延べ51回の薬剤投与があったが、中でもアーテメター・ルメファンリン合剤が13例と増えた(前年は5例)。プリマキンの使用も21例と、最近5年間では最多であった。次に使用数が多かったのは、例年通り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。パロモマイシンは高価であり、使用制限を呼びかけてきたが、最近では、年間20例前後に落ち着いている。メトロニダゾール注射液は赤痢アメーバ症の他に、偽膜性大腸炎(クロストリジウム・ディフィシル腸炎)3例で使用された。

トキソプラズマ脳症10例に対して、ピリメタミン、スルファジアジンが使用され、昨年(6例)より増加したが、うち5例は先天性トキソプラズマ症などの小児例であった。他にトリクラベンダゾールが肝蛭症2例で使われ、スチボグルコン酸が皮膚リーシュマニア症1例で使われた。

重篤有害事象報告は見られなかったが、スルファジアジンによると考えられる腎機能障害が1例、パロモマイシンによる下痢が1例、スルファジアジ+ピリメタミンによる骨髄抑制が1例、リン酸クロロキンによる下痢が1例報告されたが、いずれも薬剤投与の中止により軽快した。

今年度は、重症マラリアの治療薬キニーネ注射薬の輸入に問題が生じた。輸入元に十分量が用意されてなく、注文してからの到着が遅れ、一時的に有効期限内の製品が極めて少量となった。そのため、従来購入していたドイツの薬品会社でなく、製薬会社からの直接購入を行うための折衝を行い、進行しつつある。

#### アミノグリコシド系抗生物質の簡易一斉分析

3種類のHILICカラムのうち、Atlantis HILICカラムを用いた検討では7種類の化合物が分離された。SeQuant ZIC-HILICは太さの異なる2種類のカラム(内径4.6 mm及び2.1 mm)を用いたが、溶出順及び分離結果はほぼ同じであり、6種類のアミノグリコシド系化合物が分離された。

一方、3種類のODSカラムを用いた場合、分離性に差があるものの、10種類のアミノグリコシドが分離された。イオン対試薬はアルキル鎖が長くなるに従い、保持が強くなる傾向が示された。また、5種類の構成成分から成るゲンタマイシンについて全成分を分離検出することが可能であった。10種類の一斉分析には、アルキル鎖が最も長いイオ

ン対試薬(PFFA-8)を用いたSymmetry C<sub>18</sub>カラムによる組み合わせが最適であった。定量性能について、パロモマイシンに関しては 0.001~0.5 mg/mL の濃度範囲で相関係数0.9985と優れた直線性を示した。定量限界(LLOQ)及び検出限界(LOD)はそれぞれ2.067 µg/mL、1.271 µg/mLであり、また24 µg/mL濃度の標準溶液から求めたRSDは0.21%であった。その他のアミノグリコシド系化合物に関しても、使用した標準溶液の濃度範囲において、相関係数は何れも0.998以上を示し、何れも良好な直線性が認められた。LLOQは0.15~2.15 µg/mL、LODは1.13~1.29 µg/mLの範囲内であった。ゲンタマイシンを構成する5つの成分については、超高速液体クロマトグラフィー/質量分析法(UHPLC/MS)により Sisomicin、およびゲンタマイシンC<sub>1a</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>およびC<sub>2a</sub>であることが確認された。

#### パロモマイシンの安全性と有効性

合計 145 症例が解析対象となったが、疾患としては赤痢アメーバ症での大腸炎が殆どを占め、他は肝膿瘍であり、両者の合併も見られた。また、ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)も 2 例見られた。1 日投与量については 1,500 mg/日が多く、投与期間については 9~10 日間が多くを占めた。なお、2 歳児が 360 mg/日を 10 日間、6 歳児が 600 mg/日(投与期間不明)を服用した。

副作用が報告された症例は全体の 2 割弱であった。その内容としては軟便/下痢が殆どを占め、殆どが薬剤中止あるいは終了後には改善が見られた。血便(偽膜性腸炎)が報告されたのは 51 歳の日本人男性で、アメーバ性肝膿瘍症例であり、HIV 陽性であった。本薬剤 1,500 mg/日を 5 日間投与後に、初めは水様便、後に血便となる下痢を生じ、便培養で *Klebsiella oxytoca* (+)、便中 CD トキシン A(+ ) であり、大腸内視鏡検査で一部に偽膜形成がみられた。主治医の記載では、下痢発症前に抗菌薬を複数使用しており(CFPM、CLDM、AZT、メトロニダゾール、CMZ)、それらが原因である可能性も記されていた。肝機能障害が報告されたのは 59 歳の日本人男性で、アメーバ性大腸炎症例であり、投与前の肝機能で AST 35、ALT 31、LDH 189、γ-GTP 62、T-Bili 2.7 であったが、総量 4,000 mg(16 錠)投与後に、それぞれ 88、115、263、48、0.7 となり(他に ALP 190)、ただちに服用中止としたが、その約 10 日後には、それぞれ 20、45、181、50、1.4 と改善傾向と認めた。副作用による服薬中止

は、上記の血便(偽膜性腸炎)、肝機能障害、さらに皮疹各 1 例ずつと、下痢の 4 例、計 7 例(4.8%)であった。下痢の症例はいずれも服薬中止後に改善が見られた。

なお、2 歳児と 6 歳児では副作用は報告されなかった。また、HIV(+)と記載されていた 31 例での副作用の有無を見ると、「有」が 4 例(12.9%)、「無」が 18 例(58.1%)、「不明」が 9 例(29.0%)で、HIV(+)の記載がなかった 114 例では、「有」が 19 例(16.7%)、「無」が 82 例(71.9%)、「不明」が 13 例(11.4%)であった。

無症状/軽症シスト排泄者で、便中栄養体の検出、便を用いた PCR 診断、大腸生検組織での原虫確認などにより、*E. dispar* でなく赤痢アメーバによる感染と判定された 12 例に本薬剤が投与されたが、全例で治療後にシスト陰性化が見られた。

#### 寄生虫の血清診断および発生動向

2011 年の総検体数は 516 で、治癒効果判定のためのフォローアップなどを除くと、新規診断依頼件数は 365 件(のべ 204 医療機関)で、そのうち 110 症例(30.1%)が寄生虫疾患と診断されたが、これらの数値は 2010 年を上回った。

検査依頼のあった医療機関は全国に広がっており、宮崎県以外で依頼件数の多い都道府県は、福岡、大阪、東京、兵庫であった。これら 4 都府県の症例が全体のほぼ半数を占め、依頼件数に対する陽性割合は 40.6%(52/128)であった。一方、それ以外の地域の陽性割合は 24.5%(58/237)であった。検査依頼の内訳では抗体検査依頼が 98%以上を占め、残りが病理組織による診断依頼や虫体や虫卵様物体の同定依頼であった。

疾患別の内訳では、これまでと同様に回虫類の幼虫による幼虫移行症と肺吸虫症が多数を占めた。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、以前は年間 100 症例近かったが、近年は 50 症例程度に落ち着いてきた。肺吸虫症例は例年並の症例数であり、昨年と比較しての減少は、外国人症例数の減少を反映していた。

幼虫移行症の症状・徴候としては好酸球増多のみのものも見られたが、胸部異常陰影が多く、脊髄炎症状、眼症状、肝腫瘍陰影も見られた。肝吸虫症では 1 例、海外渡航歴のないものが見られた。

#### 組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

幼虫移行症患者血清 120 サンプルを用い、ブタ回虫幼虫の ES 抗原(As-ES)とイヌ回虫幼虫の ES 抗

原(Tc-ES)への結合を比較したところ、イヌ回虫と判断されたものが64例(53.3%)、ブタ回虫と判断されたものが9例(7.5%)で、判定不能が47例(39.2%)であった。そこでこの47サンプルについて、イヌ回虫とブタ回虫の組換え抗原に対する反応性を比較したところ、組換えイヌ回虫抗原(rTcAg)への反応が強く、イヌ回虫症と判断されたものが26例、組換えブタ回虫抗原(rAs16)への反応が強く、ブタ回虫症と判断されたものが1例、判定不能が20例であった。結果として、120サンプルのうち、イヌ回虫症が90例(75.0%)、ブタ回虫症が10例(8.3%)、虫種不明が20例(16.7%)となった。

ブタ回虫感染ブタ血清の、ブタ回虫幼虫のES抗原(AsLL3-ES)、イヌ回虫幼虫のES抗原(Tc-ES)、そして組換えブタ回虫抗原 rAs16 への結合をみると、AsLL3-ES に対しては全例陽性で、吸光度もTc-ESより高値であった。抗 rAs16 抗体は、ヒトの場合と同じように吸光度は低かったが、全例陽性であった。そして、ブタ血清をあらかじめイヌ回虫ES抗原(Tc-ES)と反応させて結合試験を実施したところ、ブタ回虫感染ブタが産生している抗 rAs16 抗体の rAs16 への結合は、rAs16 によって完全に阻害されたが、Tc-ES からは何の影響も受けなかった。従ってブタ回虫感染ブタが産生している抗 rAs16 抗体は、イヌ回虫抗原には存在しないエピトープを認識していることが示された。

#### マラリア迅速キットの評価

合計116症例が解析対象となった。検査時期は2009年7月～2012年3月である。各年別では2009年17例、2010年41例、2011年50例、そして2012年は3月までで8例である。年齢は19～80歳であったが、9歳も1例(デング熱)含まれていた。性別では男性79例(68.1%)、女性33例(28.4%)、不明4例(3.4%)であり、国籍では日本人が81例(69.8%)、外国人が31例(26.7%)、不明4例(3.4%)であった。

マラリアの型別では熱帯熱マラリア単独が28例(63.6%)と最も多く、ついで三日熱マラリア単独が11例(25.0%)、卵形マラリア単独が1例(2.3%)であり、四日熱マラリア単独感染はなかった。さらに、混合感染が4例(9.0%)認められた。

Malaria Ag、Malaria Ag Pf/Pan、Entebe MCはマラリアおよび非マラリアの計76例で使われ、MALARIA P.f & Pan Ag Rapid Test Kitは40例で

使われたが、それぞれの感度と特異度は全て100%であった。熱帯熱マラリアと三日熱マラリアにおいて、Malaria Agを用いて経時的測定を行ったところ、両者ともに赤血球寄生率0.01%を下回ると陰性化することが多く見られた。

サルマラリアにおける血中プロカルシトニン測定では、感染が成立して重症化しているにもかかわらず、免疫クロマト、試薬法のいずれの測定においても測定限界以下であった。

#### カンボジアでの寄生虫症に対する薬剤の効果

751人のうち、プラジカンテル投与(40 mg/kgの単回投与)後も、各々3人、4人の児童からメコン住血吸虫とタイ肝吸虫の虫卵が検出された。また、メベンダゾール500 mgを1回投与したにも関わらず、3人から鞭虫卵が、63人から鉤虫卵が検出された。メコン住血吸虫とタイ肝吸虫については、同一村落で複数の感染者が見つかったが、別の児童が感染しており、特に感染者が同一人物に集積する傾向はみられなかった。最も感染者が多かった鉤虫卵の陽性者についても、メコン住血吸虫、タイ肝吸虫など他の寄生吸虫卵検査で陽性を示した例はなかった。一方、鞭虫卵の陽性者は、鉤虫卵の陽性者で3人みられた。

その後、メコン住血吸虫卵、タイ肝吸虫卵の陽性者にプラジカンテル再投与(40 mg/kg/日・1日間で2分割投与)を行ったが、メコン住血吸虫卵、タイ肝吸虫卵ともに陰性となった。さらに、鞭虫卵、鉤虫卵陽性者にアルベンダゾール400 mgの単回投与を行ったが、2週間後の虫卵検査で全例陰性となった。

#### 抗マラリア治療薬N-89の抗住血吸虫作用

Smセルカリア曝露後5週でN-89を経口投与した場合、殺虫体効果はないものの、産卵が抑制されて宿主体内残存虫卵は減少し、病理学的所見の顕著な改善が見られた。

その後、N-89のマンソン住血吸虫成虫に対する強い産卵抑制効果の機序検討を試みた。感染5週でN-89を投与して、さらに2週後に回収した虫体の体長を測定した。その結果、雌虫、雄虫ともに体長が有意に低下していた。即ち、N-89投与以降に、虫体の成長が阻害されていることが観察された。そこで虫体の鉄カーミン染色標本を観測したところ、N-89投与マウスから回収した成虫の腸管内容が、対照虫体と比較して大きく減少していることが観察された。そこで、虫体のホモジナイズ

検体中のヘモジン量を定量したところ、特に雌成虫で有意に減少していることが確認され、N-89 投与により鉄の取り込みに障害がおきていることが推定された。一方、N-89 投与マウス由来虫体と対照虫体でカテプシン D 活性を比較したが、差を認めなかった。

#### 最新の治療情報の収集・解析と還元

現行のホームページにおける薬剤情報は、使用にあたり必要な用法・用量や副反応について簡潔にまとめられているものの、問題点として、情報を提供する対象者が不明確、情報の不足(とくに添付文書情報、本研究班の薬剤使用実績)、図表の不足などが挙げられた。その結果、今回の改訂では実際に保管薬剤を使用する医師を対象とし、添付文書情報(和訳付き)と我が国における薬剤使用症例の論文リストも追加し、利用者の便宜を図ることとした。

プリマキン使用症例で解析対象となったのは18例で(男性14例、女性4例)、年齢は20~62歳、体重は46~86kgであった。型別では三日熱マラリア13例、卵形マラリアが5例であり、渡航先はインド、パプアニューギニア、ウガン、インドネシア、ブラジル、ガーナなどであった。急性期治療薬としては主にクロロキン、メフロキンが使用された。急性期治療終了からプリマキン開始までの期間の中央値は2.5日で、急性期治療と同時に開始した症例から、薬剤の供給の問題から47日後に開始した症例まで見られた。プリマキン使用前に再発を来した症例はなかった。最初から高用量(30mg/日・14日間)を選択した9例は、パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアでの感染症例であった。16例でG6PD活性測定が行われたが、全員が正常で、副作用を呈した症例は確認されなかった。6ヶ月以上の経過観察中、17例では再発が見られなかったが、標準量を用いたブラジル帰国後の1例で再発を認めた。

#### D. 考察

2011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多かったが、特にアーテメター・ルメファントリン合剤使用の増加が目立った。これについては、昨年は同薬剤が在庫不足であったことも理由の一つであろうが、先進国での合併症のない熱帯熱マラリアの治療において第一選択薬として評価が高まりつつあることも

考えられる。さらに本年度は、トキソプラズマ症治療薬の使用症例増加も目立った。これは、以前から国内における本薬剤の需要はあったが、最近、本研究班で扱っていることが認識されつつあるためと考えられる。なかでも、新生児トキソプラズマ症を含む小児例が目立つようになった。従来、本研究班は成人における薬剤投与を中心としてきたが、今後は小児科医との密な連携も必要となるであろう。薬剤確保については以前にも、それまで円滑に行われてきたことが突然に進まなくなることを経験しており、特に重要性の高い薬剤については、普段から代替え手段を考えておくべきであるとの教訓を得た。

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確認することとしている。今回対象としたのはパロモマイシンであるが、これはアミノグリコシド系抗菌薬に属するので、アミノグリコシド系抗菌薬を広く分析できる方法を開発したことにより、パロモマイシン製剤の品質確認を高い精度で行うことができるようになった。また、アミノグリコシド系抗菌薬を広い範囲で精度良く定量することが可能となり、臨床応用も期待できる。

主に赤痢アメーバ症の再発予防目的でパロモマイシンが使われた症例では、副作用としては腹部症状が殆どであったが、それらの多くは服薬継続が可能であり、特別な問題とは思えなかった。他に、偽膜性腸炎と肝機能障害がそれぞれ1例ずつ報告されたが、調べた限りにおいて、これらの副作用は過去に報告されていない。偽膜性腸炎の症例については主治医がコメントしている如く、他の抗菌薬による可能性を否定できない。肝機能障害の症例については、投与前から肝臓の問題があったと考えられ、純粹に本薬剤の副作用とは言えない可能性がある。治療報告書におけるHIV陽性の記載は必ずしも完璧でないと思われるが、HIV陽性者において特に副作用が問題となることを示す結果ではなかったことは、本薬剤の価値をさらに高めるものと思われる。また、多数例ではないが赤痢アメーバ症の無症状/軽症シスト排泄者において本薬剤を用いた場合、治療効果は良好であることも示された。我々の研究班における薬剤使用は正式な臨床試験ではなく、効果や副作用をみるための判定や検査が一定の方式で行われている

とは言えない。また、薬剤使用後の観察期間も一律ではない。しかしこの様な限界を考慮に入れても、今回のデータから、我が国で本薬剤を使用する場合の安全性に特別な問題はなく、かつ有効であると思われた。

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寄せられている。特に、顕微鏡診断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。昨年度に引き続き、今年度の研究成果からは、マラリア迅速診断法の価値が高いことがより明らかとなった。国内未承認の治療薬のみならず、この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、イヌ回虫組換え抗原とブタ回虫組換え抗原の両者への反応性を見ることにより、従来の方法よりも虫種決定困難例が少なくなるとの結果が得られた。ただし、ヒト患者血清を用いた検討では、元来どちらの幼虫に感染したかが確実ではないことがネックとなる。本研究により、rAs16 はイヌ回虫には存在しないエピトープを有することが明らかとなったので、この抗体が陽性であることはブタ回虫の感染であることが確実となる。今後、逆に rTcAg がブタ回虫には存在しないエピトープを有することが示されれば、両者の組換え抗原を用いた検査システムで確実な鑑別が可能となる。それにより、両者の感染経路や治療法などがより明らかとなり、この分野の臨床に大きく寄与できると期待される。

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については、プラジカンテル単回投与での駆虫不成功例に対し、総量を変更することなく、2 分割投与にて駆虫は成功した。また、メベンダゾールにて駆虫不成功であった鉤虫、鞭虫の症例において、アルベンダゾールによる駆虫が成功した。この様にカンボジアにおいてプラジカンテル、アルベンダゾールの効果は維持されていると思われるが、我が国にお

ける輸入症例の治療においても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。平成 22 年度の研究にて、岡山大学綿矢らが開発した endoperoxide 構造を有する合成化合物(N-89)の Manson 住血吸虫に対する作用をみたが、*in vivo* および *in vitro* の両者においてその効果が示された。今回、N-89 が住血吸虫におけるヘモグロビンの分解吸収を阻害することが推定される結果が得られた。N-89 は抗マラリア作用を有するものとして開発されたが、住血吸虫にも同一の機序にて作用する可能性がある。アーテミス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。しかし、将来、N-89 が薬剤として使用される状況を考えると、マラリア、住血吸虫症は共通した地理的分布を示すことが多く、一方の治療により、他方の寄生虫に対して至適薬剤濃度以下となると、薬剤耐性を誘導する可能性も考慮しなければならない。この検討のためにも、今回の動物感染モデルは役立つと思われる。

研究班ホームページ上の薬剤情報については、その改善のための策が示され、今後、全国の医療従事者によりさらに活用されることが期待される。また、既存の承認薬がある疾患では、本研究班が保管する薬剤を選択する場合のアルゴリズムなど、ホームページの特性である図表の活用を積極的に図るべきであろう。一方、本研究班は「寄生虫症薬物治療の手引き」を発行しており、平成 24 年度末にその改訂版を発行予定であるが、ここでの内容とホームページの内容との整合性も保つ必要がある。

三日熱マラリアにおけるプリマキン投与量については従来、15 mg 塩基/日・14 日間が標準であったが、パプアニューギニアやインドネシアでの感染例を中心に、治療不成功例が増えており、30 mg 塩基/日・14 日間の高用量が主流となりつつある。国立国際医療研究センター病院の症例の検討から、ブラジルでの感染例にもプリマキン高用量を考慮すべきであると思われた。

このように、平成 23 年度においても多くの有意義なデータが出され、我が国における熱帯病・寄生虫症の診療の質の向上に貢献すると思われる。

## 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：抗原虫薬・抗蠕虫薬（治療薬ハンドブック 2012、高久史磨監修、p. 1321-1325、じほう（東京）、2012年1月15日
- Kimura M, Koga M, Kikuchi T, Miura T, Maruyama H. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: The second report from the research group. *Parasitol Int*, in press.
- 木村幹男, 丸山治彦, 古賀道子, 菊地 正, 清水少一, 三浦聡之. 熱帯病治療薬研究班(略称)の最近の動向. *日本渡航医学会誌* 第5巻 印刷中.
- 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. 途上国に出かける日本人旅行者の準備状況及び職業別特徴. *日本渡航医学会誌* 第5巻 印刷中.
- 山崎宏、武藤麻紀、森嶋康之、杉山広、川中正憲、中村（内山）ふくみ、大亀路生、小林謙一郎、大西健児、川合覚、奥山隆、斉藤一幸、宮平靖、野内英樹、松岡裕之、春木宏介、三好洋二、赤尾信明、秋山純子、荒木潤：2010年に関東地方で発生が相次いだアジア条虫症について *Clinical Parasitology Vol. 22 No. 1* 75-78 2011
- 春木宏介：マラリアに関する最近の話題：第五のマラリア、マラリア診断キットそしてプロカルシトニンを中心に *Vol. 21 No. 2* 113-120 2011 *日本臨床微生物学雑誌*
- 春木宏介、前崎繁文：検査や画像から感染症の原因微生物に迫る 9. 寄生虫感染症一知っておきたい寄生虫検査一. *臨床感染症ブックレット* 3 48-52、寄生虫検査についてのこんな質問 138-139 文光堂、東京、2011
- Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, Maeda T, Osada Y, Ohta N, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, & Fujii T. Cerebral schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium* confirmed by PCR analysis of brain specimen. *J Clin Microbiol.* 49, 3703-3706 (2011).
- 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*, 60:231-236, 2011.
- 大前比呂思 鞭虫症 243-244, 今日の治療指針 (2012年版) 医学書院 2011年12月 東京
- 大前比呂思, 千種雄一, 桐木雅史, Muth Sinuon, Duong Socheat 住血吸虫症に対するプラジカンテル投与法に関する考察 -1回投与か分割複数回投与か- *Clinical Parasitology* 22 ; 54-58, 2011
- 加藤康幸. 新たに4類感染症に追加されたチングニア熱. *Medical Technology* 2012;39: 647-648.
- 加藤康幸, 狩野繁之. 感染症サーベイランス-その役割と展望-それぞれの医療機関が果たす役割 医療機関. *臨床と微生物* 2012;38: 317-320.
- MacDonald S, Kato Y, Wilder-Smith A. Eastern Asia:139-154. *Infectious diseases: a geographic guide*. Wiley, 2011.
- 丸山治彦：幼虫移行症（イヌ糸状虫症、動物由来の回虫症、顎口虫症、旋尾線虫症を含む）(今日の治療指針 2012、山口徹、北原光夫、福井次矢編)、 pp. 246-247、医学書院（東京）(2012年1月1日)
- 丸山治彦：肺吸虫症（感染症事典、感染症事典編集委員会 p. 552-557、オーム社（東京）、2012年1月10日
- 丸山治彦：小児にみられる吸虫症 *小児科臨床* 65: 384-390, 2012
- Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, Maruyama H: A novel C-type lectin identified by EST analysis in tissue migratory larvae of *Ascaris suum*. *Parasitol Res* DOI 10.1007/s00436-011-2677-9, 2011
- Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, Hara K, Hayashi H, Maruyama H, Kohno S: Eosinophilic

- pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by *Ascaris suum*: a case report and review of recent literatures. Jpn J Infect Dis. 64 (5): 428-432. 2011
- Yamazaki H, Yamaguchi K, Iwase T, Niki T, Kusunose K, Tomita N, Taketani Y, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Fukunaga Y, Nakanishi H, Maruyama H, Matsuoka H, Sata M: A patient who developed toe necrosis due to poor blood circulation after an interdigital tick bite. Journal of Cardiology Cases 4, e106-e109, 2011
  - 河野仁寿、近藤晃、金沢祐星、原耕平、泉川欣一、泉川公一、河野茂、丸山治彦、林洋子：好酸球増多を伴った糞線虫症の1例 長崎医学会雑誌 86 (3): 129-133. 2011
- ## 2. 学会発表
- 木村幹男、丸山治彦、三浦聡之。熱帯病治療薬研究班(略称)の今後の役割。第15回日本渡航医学会学術集会、札幌、2011年(7月)
  - 波川京子、飯田忠行、木村幹男。タイ在留日本人の受診前収集情報と健康管理。第15回日本渡航医学会学術集会、札幌、2011年(7月)
  - 木村幹男、三浦聡之。熱帯病治療薬研究班(略称)におけるアトバコン/プログアニル合剤の使用経験。第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会合同大会、山形、2011年(10月)
  - 吉田 敦、菊池 仁、千原晋吾、千種雄一、春木宏介：渡航者におけるマラリア対策の課題ー脳マラリアの症例からー 第15回日本渡航医学会 学術集会(札幌) 2011年7月30日
  - 矢澤淳子、中島あつ子、藤代政浩、柴崎光衛、党雅子、春木宏介：敗血症患者におけるプロカルシトニン測定の有用性 第43回日本自動化学会(横浜) 2011年10月7日
  - 菊池 仁、千原晋吾、千種雄一、春木宏介：熱帯熱マラリアによる脳マラリアの一例 第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第58回日本化学療法学会東日本支部総会。(山形) 2011年10月27日
  - 春木宏介：運が良ければ遭遇する世界の感染症 第23回日本臨床微生物学会(横浜) 2012年1月21日
  - 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7月、東京
  - T. Sakamoto, H. Watanabe, N. Katori, H. Okuda, Simultaneous determination of aminoglycosides using high-performance liquid chromatography equipped with ELSD, The Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied spectroscopy (PITTCON 2012), Orland, FL, USA (2012.3)
  - 坂本知昭、渡邊英俊、香取典子、奥田晴宏、HPLC蒸発光散乱検出器を用いたアミドグリコシド系抗生物質の一斉分析、日本薬学会第132年会、日本薬学会第132年会、札幌(2012.3)
  - Hiroshi Ohmae. Newly found endemic foci of Asian schistosomiasis, 11<sup>th</sup> Regional Network on Asian schistosomiasis, Shemuriap, Cambodia Oct. 2011.
  - 大前比呂思。人獣寄生虫症の病態・診断と対策、第153回日本獣医学会シンポジウム、東京、2012年(3月)
  - 加藤康幸。一類感染症への対応を視野に入れた輸入マラリアの臨床研究。第85回日本感染症学会学術講演会、東京、2011年(4月)
  - 水野泰孝、加藤康幸、竹下望、氏家無限、金川修造、工藤宏一郎、狩野繁之。最近5年間の輸入マラリア50例の検討。第85回日本感染症学会学術講演会、東京、2011年(4月)
  - 小林泰一郎、加藤康幸、山内悠子、氏家無限、竹下望、水野泰孝、金川修造、狩野繁之、工藤宏一郎。リン酸プリマキンの日本人18例に対する使用経験-標準療法後に再発したブラジル帰国後の三日熱マラリアの1例を含めて-。第60回日本感染症学会東日本地方会学術集会、山形、2011年(10月)
  - 吉田彩子、長安英治、堀井洋一郎、丸山治彦：ファージディスプレイ法を用いたブタ回虫症血清診断用抗原候補分子の検索、第80回日本寄生虫学会大会(東京)
  - 吉田彩子、Peter Nejsum, Stig Milan Thamsborg、丸山治彦：ブタ回虫体内移行期幼虫の発育決定分子の同定を目指して、第5回蠕虫研究会(宮崎)

- 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 80 回日本寄生虫学会大会（東京）
  - Chakraborty G, Nagayasu E, Yoshida A, Maruyama H: Development of Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid and sensitive detection of *Strongyloides*, XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology (6-10 September 2011, Sapporo)
  - Nagayasu E, Ogura Y, Ito T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H: Transcriptome sequencing of *S. venezuelensis*, an animal parasitic nematode. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology (6-10 September 2011, Sapporo)
  - Maruyama H: Genome and transcriptome analysis of *Strongyloides venezuelensis*, an intestinal nematode of rats. (Symposium: What Makes Worms Parasitic? - Understanding the Molecular Basis for Parasitism), XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology (6-10 September 2011, Sapporo)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
太田 伸生 米国特許出願中 33432 (2011)
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

# 臨床研究倫理審査申請書

平成23年8月16日

結核予防会新山手病院  
倫理審査委員会 御中

研究代表者 結核予防会新山手病院  
診療技術部・部長 木村 幹男  
所 属 長 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 | 結核予防会新山手病院診療技術部・部長                                 | 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・助教                       | 古賀 道子 |
|          | 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 |
| 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

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、代諾者とともに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、「寄生虫症薬物治療の手引き」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たって、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