

201210002A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 幹男

平成25(2013)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) 国内学会発表要旨および資料
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…… 70
7. 最新の治療情報の収集・解析と還元 加藤 康幸…… 75
8. 寄生虫症の血清疫学と治療の評価 丸山 治彦…… 80

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 85

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 89

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、「臨床研究」としてそれらの薬剤を治療に用いた。そして本年度は、三日熱/卵形マラリアの根治療法薬プリマキンの使用症例とトキソプラズマ症症例をまとめ、海外におけるアーテスネート注射薬の評価を行い、当該薬剤の有効性や安全性につき有意義な結果を得た。さらに薬剤使用の傾向、薬剤入手法の再検討を行い、アーテミスニン系薬およびルメファントリン一斉分析の手法を開発した。マラリア迅速診断キット使用症例を増やし、有用性に優れることを示し、また、近年の寄生虫症の疫学的特徴を解明し、いくつかの寄生虫症における転帰を調べて、推奨できる治療法を示した。国内における蠕虫症例数と薬剤使用数から、わが国における適応疾患の問題を論じ、住血吸虫感染モデルで N-89 の作用機序をさらに追究した。本研究班のデータが重要な役割を果たし、抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤、抗赤痢アメーバ薬パロモマイシンの国内承認が得られた。

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
感染症分野助教 古賀 道子
- (3) 東京医科歯科大学国際環境寄生虫病学分野教授
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感染症センター
一医長 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」として見た場合、2010年には16,637,224人、2011年には16,994,200人であったが、2012年には18,490,622人(速報値)と増加している。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、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「外国人入国者」として見た場合、2010年には9,443,696人、2011年には東日本大震災の影響を受けて7,135,407人に減少したが、2012年には9,173,921人(速報値)と増加した。そのため、日本に入国してから熱帯病・寄生虫症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情報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の開発も必要となる。

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かなければならない。

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の開発を行うことも重要である。

本研究班はこの様に多方面からの総合的研究を遂行し、国内における熱帯病・寄生虫症患者に対して、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

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。

プリマキンの安全性と有効性

用いたプリマキンは Durbin PLC の製造で、1錠が 7.5 mg 塩基を含むものである。これを、東京大学医科学研究所の研究分担者が英国の薬品会社である John Bell & Croyden 社に注文し、国内到着後に関東信越厚生局薬事監視課より輸入許可を取得し、東京大学医科学研究所に保管した。そして、2003

～2011 年に再発予防としてプリマキンを使用した三日熱/卵形マラリア症例で、治療報告書が提出されたものを解析した。

解析は基本的に、主治医から提出された治療報告書の記載を元にした。ここでは主治医により、有効性(著効、有効、無効、悪化、不明、その他)と転帰(全治、軽快、再発、死亡、不明)の記載がなされ、副作用については、症状、発現状況、発現までの総投与量、副作用の程度/経過/処置、薬剤との関連性に関する記載欄がある。場合により、詳細な情報を得るために主治医に直接の問い合わせも行なった。

国内未承認薬の品質確保に関する研究

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) - 蒸発光散乱検出器 (ELSD) を用いてリアメット錠中に含まれる主成分アーテメターとルメファントリンの同時定量法を開発した。また、アーテメターの類縁物質であるアーテミシニン、ジヒドロアーテミシニン及びアーテスネートを含めた 5 種類の化合物の一斉分析法の開発を行った。各標準物質には純度 98.0% 以上の試薬を用い、リアメット錠については、研究班で輸入した製剤を使用した。開発した分析条件については、日本薬局方参考情報に基づく分析法のバリデーションを実施した。

国内における抗蠕虫薬の使用

日本医療データセンター(株)に集積された 100 万人のレセプトデータ(企業の健保組合、2010～2012 年途中まで)を対象とし、寄生蠕虫症関連の確定病名が付けられた例を拾い出して検討した。また、アニサキスなど食中毒の原因ともなる寄生虫については、食品衛生法によって届けられた食中毒事例とも比較検討した。さらに同じレセプトデータを用い、寄生蠕虫症に対し保険適応が収載されているプラジカンテル、アルベンダゾール、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、イベルメクチンの実際の処方数を、適応となる寄生虫症の診断数と比較して検討した。

トキソプラズマ症の解析

本研究班から供与した薬剤の使用報告書のみでは症例数が少ないため、過去の文献報告や共同研究施設(防衛医科大学校病院、がん・感染症センター都立駒込病院、都立墨東病院)において治療されたトキソプラズマ症についても解析することとした。

後天性トキソプラズマ症のうち非 AIDS 症例としては、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 8 例と、本邦における既報告の

10 例について検討を行った。年齢、性別、病型、基礎疾患のほか、初回投与薬剤とその有害事象の有無、ならびに初回治療薬での治療完遂率について検討した。

後天性トキソプラズマ症のうち AIDS 症例としては、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 1 例、共同研究施設で治療された 12 例、本邦における既報告の 5 例について検討を行った。非 AIDS 症例での調査項目のほか、CD4 陽性細胞数ならびに HIV 定量の結果も調べた。

先天性トキソプラズマ症については、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 5 症例について検討を行った。診断根拠、症状、治療薬の選択と薬剤による有害事象の有無、治療効果について検討した。

アーテスネート注射薬の評価

平成 24 年 8 月 19 日から 8 月 29 日の間、ホーチミンシティ熱帯病院(ベトナム国ホーチミンシティ)において、熱帯熱マラリアに対するアーテスネート注射薬の使用状況、使用効果について専門家との面談、文献検索により調査を行った。

寄生虫症の血清診断

宮崎大学(研究分担者:丸山)では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、2012 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、近年の傾向を明らかにすることを目指した。

寄生虫症例の転帰

宮崎大学で寄生虫検査報告書が電子化されている 2004 年以降の症例につき、治療後の転帰の調査を行った。疾患としては、①治療法は確立されているが、治療不成功例も見られる肺吸虫症、②国内承認薬であるが適応が得られていないアルベンダゾールが第一選択薬である、回虫類による幼虫移行症、③国内未承認薬のトリクラベンダゾールが使われている肝蛭症、④有効な治療薬がないとされる Manson 孤虫症を対象とした。転帰を判断する指標としては臨床症状、検査所見(画像所見を含む)、血清抗体価などを総合的に評価し、「治癒」「軽快」「変化なし」のいずれかに分類した。

マラリア迅速キットの評価

以前には Entebe Malaria (Laboratorium Hepatika 社)、Malaria Ag Pf/Pan、Malaria Ag (と

もに Standard Diagnostics)の 3 種類を用いたが、今回 BinaxNOW Malaria(アリーアメディカル)に変更して検討を行った。本研究班の 25 施設にキットを配布し、海外からの帰国者でマラリアを疑う発熱患者に用いるよう依頼し、その結果ととも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。

旅行者の医療機関受診

マラリア予防を目的に聖隷福祉事業団聖隷横浜病院総合内科を訪れた旅行者につき、出発日までの期間、およびそれに影響しうる要因の検討を重回帰分析にて行った。要因としては性別、年齢、滞在期間、季節、渡航目的、マラリア流行度、受診時のワクチン接種の有無を取り上げた。

N-89 の抗住血吸虫作用

N-89 は抗マラリア薬アーテミシニン系薬と同様に endoperoxide 構造を有し、岡山大学綿矢および金のグループにより抗マラリア薬としての検討が行われているが、本研究班では抗住血吸虫作用に注目している。今回、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生殖阻害効果を解析した。

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、虫体のカテプシンアッセイを行うとともに、回収した成虫を in vitro で培養し、そこに蛍光ビーズを添加して、その摂取の定量評価を特異的な蛍光強度の測定によって行った。

感染 5 週後に N-89 投与を行った後、宿主マウスから成虫を回収し、虫体の破碎後にタンパク質を得て 2 次元電気泳動パターンを調べるとともに、トリプシン処理を行った標品を LC-MS-MS 解析に供した。

N-89 の住血吸虫への取り込みを観察するために、in vitro で機械的に処理してシストソミューラを得て、それに N-89 と構造が類似する N-251 を蛍光標識したものを添加し、虫体への取り込みを蛍光顕微鏡にて観察した。

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、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、研究に参加している医療機関の倫理委員会が必要に応じて閲覧する場合を除き、研究班に属しない者が閲覧することは不可能となっている。

ヒト血清の使用、動物実験、国内未承認検査薬の使用に際しては、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。

C. 研究結果

薬剤の使用および副作用

2012年1～12月の期間に、薬剤使用登録書の提出107例(のべ数)があった。過去3年間の薬剤供給数は94例、103例、107例と微増しており、約3～4日に1回の計算となる。また、薬剤使用登録書の提出107例に対して、治療報告書の提出は72例で、報告率は67.2%であり、昨年の回収率(80.2%)より低下していた。

マラリア治療薬に関してはのべ54回の薬剤投与があり、全体の50%強を占めた。三日熱・卵形マラリアの根治療法薬プリマキンは23例に使用され、この6年間で最多であった。また昨年同様、アーテメター・ルメファントリン合剤の使用が多く、2010年5例、2011年13例で、2012年は11例であった。またクロロキンは7例で、アーテスネート坐薬が10例で、キニーネ注射薬は3例で使われた。

トキソプラズマ症に対するスルファジアジンとピリメタミンの使用は増加しており、本年も14例に使用されたが、うち先天性トキソプラズマ症などの小児が3例、妊婦が1例含まれていた。メトロニダゾール注射液は、赤痢アメーバ症以外でもクロストリジウム・ディフィシル腸炎(偽膜性腸炎)で使われていた。トリクラベンダゾールが肝蛭症3例に使われた(最近では0～1例/年)。

重篤有害事象報告として、スルファジアジン+ピリメタミン使用例で骨髄抑制(ただし、免疫抑制剤使用中)、高カルシウム血症の増悪がそれぞれ1例、クロロキン使用例での皮疹1例、メトロニダゾール

注射薬使用例で死亡1例が報告された。しかし、いずれも原疾患の悪化あるいは既知の副作用と考えられ、登録医療機関の担当者には注意喚起を行ったが、今後研究班として当該薬剤の配布を中止すべき事例とは考えられなかった。

プリマキンの有効性と安全性

計133例の症例が対象となり、うち日本人は96例であった。平均年齢(範囲)は34.7歳(7～71)で、性別では男性が98例(73.7%)と多く、平均体重は61.6kgであった。マラリア原虫種としては、三日熱マラリア119例(89.5%)、卵形マラリア14例(10.5%)、不明1例(0.75%)であった(日本人で三日熱および卵形マラリアの重複感染1例があり、それぞれのマラリアとして計2回カウント)。感染地域としては、三日熱マラリアはアジア、次いでオセアニアが多く、卵形マラリアはアフリカが殆どを占めた。プリマキン塩基の用法・用量については、15mg/日・14日間が67例(50.4%)、30mg/日・14日間が53例(39.8%)、その他が14例(10.5%)で、体重当たり総量の平均は4.93mg/kgであった。

副作用は3例で報告され、全て日本人であった。63歳女性は、15mg/日投与の10日目に肝障害と白血球減少を生じて服薬を中止したが、中止後改善を見た。28歳男性は30mg/日投与で6日目に心窩部痛を訴え、その後服薬を一時中止し、症状軽快後に15mg/日に減量して再開した。また、30歳男性は30mg/日投与にて4日目に肝障害を生じたが、服薬継続で軽快した。15mg/日群と30mg/日群における副作用発生率に有意差は見られなかった。

再発は7例に見られ、全て三日熱マラリアであった。用法・用量については不明な1例を除き、すべてが15mg/日の14日間あるいは10日間(1例)の投与であった。再発例を国別で見ると、パプアニューギニアが3例で(感染者数19例で再発率15.8%)、他はインドネシア、ミャンマー、ブラジル、タイが1例ずつであった。そこで、プリマキン15mg/日・14日間投与例に限り、非再発例と再発例とで体重当たり総量を比べると、前者の平均は3.48mg/kg、後者は平均2.93mg/kgで有意差が見られた。そして、体重当たり総量が3.62mg/kgを超える例では再発が見られなかった。

国内未承認薬の品質確保に関する研究

アーテメターは揮発性を有することから、ELSDネブライザーの温度を30℃と比較的低く設定し、またイオン対試薬を添加することでアーテメター

にイオン対を形成させて揮発性を抑制し、検出感度を向上させることが可能となった。これらの結果からリアメット錠剤中のアーテメターとルメファントリンの同時定量が可能となった。またジヒドロアーテミシニンはジアステレオマーがエタノールまたはアセトニトリル/水混合溶液において経時的に比率が変化することが明らかとなり、ジアステレオマーが非分離となる条件を設定することによりジヒドロアーテミシニンの適切な定量が可能となった。さらに、ハイスループットカラムを適切に選定することにより、アーテミシニン、ジヒドロアーテミシニンおよびアーテスネートを含めた 5 種類の化合物の一斉分析条件を設定することが可能であった。分析法のバリデーションに基づいて検証を行った定量条件を用いてリアメット錠に含まれるアーテメター及びルメファントリンの含量を求めた結果、それぞれ表示量の $100.21 \pm 0.11\%$ および $100.08 \pm 0.01\%$ であり、含量規格を満足することを確認した。

トキソプラズマ症の解析

後天性トキソプラズマ症の非 AIDS 症例として、男性 9 例、女性 9 例が対象となり、年齢の中央値は 52.5 歳であった。病型はトキソプラズマ脳炎 15 例のほか、眼トキソプラズマ症 2 例、トキソプラズマ心膜炎 1 例であった。治療法としてはピリメタミン＋スルファジアジン併用が 11 例であったが、副作用が 6 例 (54.5%) にみられ、内訳は骨髄抑制 4 例、腎機能障害 3 例、低 Na 血症と悪心・嘔吐が各 1 例であったが (重複可)、ほとんどは薬剤の減量や一時的な休薬をすることで、11 例中 10 例は治療完遂できた。

後天性トキソプラズマ症の AIDS 症例として、男性 15 例、女性 3 例が対象となり、年齢の中央値は 40.5 歳であった。病型は 17 例がトキソプラズマ脳炎であったが、1 例は全身性トキソプラズマ症であった。CD4 陽性細胞数の中央値は 25.5 個/ μL であり、HIV 定量の中央値は 180,000 copies/mL であった。ピリメタミン＋クリンダマイシン併用は 12 例であったが、副作用が 5 例に認められ、内訳では皮疹 2 例、発熱、腎機能障害、骨髄抑制、食欲低下、振顫が各 1 例であり (重複可)、治療完遂は 12 例中 7 例に留まった。また、ピリメタミン＋スルファジアジン併用は 4 例であり、全てに副作用が見られ、内訳は皮疹 2 例、骨髄抑制と血尿が各 1 例であり、治療完遂はなかった。

先天性トキソプラズマ症では全てピリメタミン＋スルファジアジン併用であったが、投与期間はまちまちであり、効果判定も困難であった。

アーテスネート注射薬の評価

重症マラリアにおいて、初回 2.4 mg/kg、12 時間後 1.2 mg/kg、24 時間後 1.2 mg/kg、その後 24 時間毎に 1.2 mg/kg 投与を行い、経口摂取可能となったら経口薬 (アーテメター・ルメファントリン合剤、アトバコン・プログアニル合剤、あるいはメフロキン) の通常量を投与することで、優れた治療成績を収めている。アーテスネート注射薬の投与は最長 7 日間までとし、経口薬については意識障害があればメフロキンを避ける。副作用として、悪心・嘔吐、腹痛、頭痛、めまいなどがあるが、マラリアによる症状との区別は明確でない。また、上記通常量で軽度の血液毒性がありうるとされ、高用量 (6 mg/kg/日) では 19% に好中球減少を認めたとする報告もある。

東南アジアにおいて成人重症マラリアを対象に、またアフリカにおいて小児重症マラリアを対象に行われた多施設ランダム化試験において、キニーネ注射薬に比べてアーテスネート注射薬の優位性が示されている。またベトナムにおいて、脳マラリア患者に対してアーテミシニン坐薬、アーテスネート注射薬、キニーネ注射薬による治療を比較したが、意識回復までの時間や致死率に差はなかったが、後者に比べて前 2 者では原虫消失時間が短かった。

なお、アーテスネート注射薬として中国 Guilin 社のものが広く使われており、これは欧米の GMP 基準を満たしていないが、世界保健機関 (WHO) の GMP 基準を満たしていることが示された。ベトナムでは国営製薬企業により Guilin 社のものと同等のアーテスネート注射薬が製造され、国内で広く使われている。

国内における抗蠕虫薬の使用

日本国内での蠕虫症診断数では、蟯虫症が 2010 年 412 例、2011 年 361 例と圧倒的に多く、処方数ではパモ酸ピランテルが 2010 年 340 例、2011 年 304 例と圧倒的に多かった。しかしながら、蟯虫症、回虫症、鉤虫症の合計診断数に比べてパモ酸ピランテルの処方数は少なかった。イベルメクチンの処方数も 2010 年 123 例、2011 年 97 例と多かったが、疥癬の診断数が 2010 年 183 例、2011 年 163 例であり、殆どが疥癬に投与されていると思われた。吸虫症については診断数自体が少ないが (2010 年 7 例、2011

年6例)、プラジカンテル処方数は診断数より少なく、条虫症でも同様な傾向が見られた。100万人を対象としたレセプト調査では、アニサキス症の診断例は2010年64例、2011年53例と横ばいもしくは微減であったが、食中毒届出例でみると急増傾向を示していた。

寄生虫症の血清診断

2012年における疾患別の内訳では、例年通り幼虫移行症と肺吸虫症が多数を占めたが、肺吸虫症は30例で前年並みであったのに対し、回虫類の幼虫感染症は34例であり、減少していた。回虫類の幼虫による幼虫移行症は2007年に101例見られており、それと比べて約1/3に減少したことになる。

2012年には肝蛭症の診断が3例あり、トリクラベンダゾールを投与して1例が治癒、2例が経過観察中である。その他の疾患では顎口虫症、マンソン孤虫症、住血吸虫症(陳旧例含む)が例年通りの症例数であった。

寄生虫症例の転帰

肺吸虫症に対して、当研究班ではプラジカンテル75 mg/kg・分3、3日間投与を推奨している。フォローアップ依頼のあった138症例のうち、治癒と判定されたものは119例(86.2%)、軽快12例(8.7%)、変化なしが7例(5.1%)であった。変化なしの7症例を詳しくみると、用量不足または再感染が疑われる2例を除いて、いずれも大量の胸水貯留があったか、著しい慢性例であったかのいずれかであった。

動物由来の回虫類感染症に対して、当研究班ではアルベンダゾール15 mg/kg・分2~3、4~8週間投与を推奨している。フォローアップ依頼のあった258症例のうち、治癒と判定されたものは172例(66.6%)、軽快27例(10.5%)、変化なしが59例(22.9%)であった。軽快および治癒例の中でアルベンダゾールを使用しなかったものが24例あるので、アルベンダゾール単独での治療成功例は軽快を含めて175例(175/222、すなわち78.8%)であった。アルベンダゾール無効例と考えられたのが47症例あり、そのうちの5例は肝機能障害により、1例は貧血の出現により薬剤を中止していた。治癒例の中でアルベンダゾール以外の薬剤を使用したものが12例見られ、アルベンダゾールによる肝障害で薬剤の変更を余儀なくされた2例以外では、最初からパモ酸ピランテル、ジエチルカルバマジン、イベルメクチンが選択されていた。イベルメクチン使用例では有効7例、無効3例であった。

肝蛭症16例は全てトリクラベンダゾールで治療され、軽快1例以外は全て治癒であった。マンソン孤虫症20例の転帰については、外科的摘出を受けた例で治癒が多く、プラジカンテル使用例では治癒率が劣ったが、逆に言うとプラジカンテルが多少の効果を示す可能性も考えられた。

マラリア迅速キットの評価

今回の検査対象者は53例であり、国籍では日本人が43例であったが、アフリカ人が6例見られた。性別では男性が36例(67.9%)と多かった。マラリアは計8例(15.1%)に見られたが、原虫種では熱帯熱マラリアが4例、三日熱マラリアが3例、四日熱マラリアが1例であり、卵形マラリアはなかった。BinaxNOW Malariaキットの感度と特異度、陽性および陰性的中率は全て100%を示した。

マラリア以外の診断については、旅行者下痢症およびデング熱がそれぞれ9例(17.0%)、急性呼吸器感染症が3例(5.7%)、その他が24例であった。

旅行者の医療機関受診

マラリア予防の目的で医療機関を訪れた37名のうち、20名(54%)は出発1~3週間前の受診であった。また、早めの受診に関係する要因としては「受診時にワクチン接種あり」が挙げられたが、現地におけるマラリアの流行度や季節などとの関係は見られなかった。

N-89の抗住血吸虫作用

Smセルカリア感染後5週でN-89を経口投与したマウスよりマンソン住血吸虫を回収し、ヘモグロビン代謝酵素であるカテプシンB活性への影響を調べたが、有意な阻害は見られなかった。一方、外部の物質の取り込み阻害の可能性を検討するために、虫体培養系に蛍光ビーズを投与して、蛍光強度を単位体重あたりの補正值で求めたところ、N-89投与により、ビーズの取り込みが有意に低下していた。

プロテオームによるN-89のマンソン住血吸虫成虫の発現タンパク質に与える影響解析として、雄虫特異的な変化としてレドックス関連タンパク(Thioredoxin, Thioredoxin peroxidase, Glutathion S-transferase)など、雌虫特異的な変化としてProtein foldingに関するもの(Protein disulfide isomerase, Endoplasmic reticulum chaperone)など、およびATP synthesis/hydrolysis関連タンパク質(Similar to F1-ATPase β -subunit, 26S proteasome subunit ATPase 2)などが考えられた。

N-89関連化合物の住血吸虫幼虫への取り込みに

については、N-89 自体は構造が単純過ぎて標識が困難であるため、関連化合物である N-251 を用いて PE 蛍光標識し、in vitro で 120 分間処理した後の蛍光シグナルを観察した。その結果、N-251 は幼虫体の表面から吸収されて細胞質に蓄積することが確認された。しかし、マラリア原虫の場合に確認されたような小胞体への蓄積か否かは確認できなかった。

D. 考察

2012 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例の増加が目立った。これについては、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っていることを日本の医師も理解しているためと思われる。さらに昨年度に引き続き、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、本研究班が扱っていることが知ら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見られるようになり、妊婦マラリアの問い合わせも多くなっていた。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、今後はこの分野に詳しい産婦人科・小児科医との密な連携も必要となるであろう。

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抗マラリア薬アーテメター・ルメファントリン合剤である。アーテメターはアーテミシニン系薬に分類され、これには他アーテスネート、ジヒドロアーテミシニンも含まれ、現在最も注目されている薬剤である。アーテミシニン系薬を含む合剤による治療は ACT (artemisinin-based combination therapy) として注目されている。今回、数種類のアーテミシニン系薬とルメファントリンの一斉分析法を開発し、Riamet 錠のアーテメターとルメファントリンの同時分析を可能とした。特に、アーテメターの揮発性を、イオン対を作らせることで低下させる方法を開発したことで、高速液体クロマトグラフィー・蒸発光散乱検出法を適用することができ、質量分析や煩雑なラベル化前処理などを行うことなく、汎用性の高い分析法を提案できるものと考えられた。また、

紫外吸光検出法では検出感度に大きな差があることから同時分析が困難であった Riamet 錠のような合剤における主薬成分の同時分析が可能となったことにより、試料の前処理も簡便化され、分析に要する時間や使用する溶媒量の低下など、試験検査の効率化や環境に優しい試験検査の実施にも貢献できるものと考えられ、これから益々増えるであろう ACT 薬の品質試験に役立つと思われる。

以前の研究班では 1982~1993 年の三日熱マラリア症例を解析し、プリマキン標準療法 (15 mg 塩基/日・14 日間) 後の再発はパプアニューギニアでの感染例に多く、インドでの感染例は少ないことを示した。今回の検討でも標準療法後の再発例としてパプアニューギニアでの感染例が目立ったが、感染国のみならず、体重当りの総投与量が少ないことも再発に関係することが示された。このことは、プリマキン 30 mg/日・14 日間の高用量が主流となりつつある中で、体重が少ない場合には必ずしも高用量を必要としないことを意味する。我々のデータでは、感染国別の体重当り総投与量を示すには至らなかったが、今後も症例を蓄積することで、より詳細な基準の確立を目指したい。副作用は 3 例で報告され、特に高用量で多いとは言えなかった。インドネシアなどでのデータからは、マラリア予防に 30 mg/日を長期間服用しても、特に副作用が問題とはならないと述べられている。しかし、高用量では稀な副作用の可能性も否定できず、上記の様に体重当り総量を決めることで、不必要な副作用の危険を避ける意義は大きいと思われる。

後天性トキソプラズマ症の治療薬選択に当たっては副作用による忍容性の問題を重視する必要がある。非 AIDS 症例では、ピリメタミン+スルファジアジン併用で副作用が生じていても、減量や一時的休薬などで治療完遂可能なことが多いが、AIDS 症例では多く選択されるピリメタミン+クリンダマイシン併用でも副作用による治療変更が多く、ピリメタミン+スルファジアジン併用ではさらに悪く、治療完遂が期待できないと思われた。先天性トキソプラズマ症では年齢や症状所見が多様であり、診断根拠、投与期間、効果判定基準も様々であった。今後、本研究班でさらなる症例の集積・検討を行い、トキソプラズマ症に対する適切な治療ガイドラインを作成するなど、この分野の進展に寄与することを目指す。

重症マラリアにおけるアーテスネート注射薬は

即効性に優れ、特に重症度が高い場合にキニーネ注射薬よりも効果が期待される。世界中で使われている製剤の殆どは中国 Guilin 社製であるが、欧米での GMP 基準を満たさないことから副作用の懸念があったが、先進国においても徐々に使用例が蓄積され、ヨーロッパの輸入感染症ネットワークである TropNetEurop も、今のところ特に副作用が問題とはならないとの意見を表明している。米国でもその価値を認めたことから Walter Reed Army Institute において製造を開始し、“研究的使用”として国内およびカナダで使用を開始している。本研究班では以前からアテスネート坐薬(スイス Mepha 社)を導入しているが、アテスネート注射薬の導入も本格的に検討すべき時期に来ている。

適切な治療の開始前には適切な診断が必須であり、特にマラリアでは緊急性が求められることから、古典的ではあるが今でも gold standard である顕微鏡法に加えて、抗原検出による迅速診断法に期待が寄せられている。顕微鏡診断の経験が乏しい医療機関を受診した場合には、特に重要となる。今回用いたキットは熱帯熱マラリア原虫の HRP2 と 4 種の原虫が有するアルドラーゼを検出するもので、昨年度に引き続き診断上の価値が高いことが示された。顕微鏡法での検査がすぐにはできない場合など、救命に役立つと言っても過言ではない。国内未承認の治療薬のみならず、このような診断薬についても国内で承認されることが望まれる。

旅行前のトラベルクリニックの受診はできるだけ早期に行うことが望ましい。それは、ワクチン接種では少なくとも 2 回行う必要があり(2~4 週間隔)、マラリア予防薬でも国内承認のメフロキンでは、副作用監視のために 2~3 週間前からの服用が推奨されているからである。今回の調査では例数が少なく、今後継続して調査を行う必要があるが、受診から出発までに短期間の旅行者が多かったこと、マラリア流行度や季節を考慮していない者が多いと思われたことなど、今後日本の旅行者に向けた啓発を行う必要性が示された。

今回、寄生虫血清診断の結果から、動物由来回虫類感染症が減少していた。その原因は明らかでないが、肺吸虫症、顎口虫症、マンソン孤虫症などに減少が見られていないので、寄生虫症全体の減少とは考えられず、生レバー喫食による腸管出血性大腸菌感染症などが世間を賑わし、それらの食品に対する警戒感が高まったことによる可能性が考えられる。

今回、寄生虫症フォローアップ依頼症例から転帰の検討を行ったが、これは長期間にわたり数多くの血清診断を行ってきた宮崎大学の教室の特徴を生かしたものであり、他から同種のデータが出されとは期待できないので重要性が高い。特に、動物由来回虫類感染症におけるアルベンダゾールは、わが国では適応が得られていないことから、国内症例で有効性を検討することは、将来適応拡大を考えるとときに重要な資料となる。その検討の結果、同薬剤の有効率は 78.8%であった。プラジカンテルによる肺吸虫症の治癒率 86.2%、トリクラベンダゾールによる肝蛭症の有効率 100%に比べると劣るとは言え、治療に難渋することの多い動物由来回虫類感染症において、最も信頼に足る薬剤であることが示された。また、アルベンダゾール無効の動物由来回虫類感染症でイベルメクチンを、摘出不可能のマンソン孤虫症にプラジカンテルを試す価値があることが示唆された。

100 万人のレセプトデータからは、蠕虫症としては蟯虫症が圧倒的に多く、そのためにパモ酸ピランテルの使用も多かったが、これはわが国における抗蠕虫薬の特殊性を反映している。すなわち、欧米においては、回虫症、鉤虫症、蟯虫症にはアルベンダゾールあるいはメベンダゾールが第一選択薬とされ、パモ酸ピランテルは第二選択薬に扱われることが多い。わが国ではこれら 3 種の線虫症に対して適応を有するのはパモ酸ピランテルのみであり、メベンダゾールは鞭虫症、アルベンダゾールは包虫症のみ適応となっている。また、プラジカンテルはわが国では肺吸虫症、肝吸虫症、横川吸虫症にのみ適応となっているが、世界的に重要な吸虫症である住血吸虫症、種々の条虫症への適応拡大が望まれる。

住血吸虫症に対する新規薬剤候補としての N-89 は、雌成虫のヘモグロビン利用を阻害しているが、その機序として、少なくとも赤血球の経口摂取が阻害されていることが確認された。N-89 系薬剤は住血吸虫の体表から吸収され、細胞質に蓄積されるが、その結果としての代謝系やエネルギー産生系への影響を明らかにする必要がある。これらを踏まえて、N-89 の実際の応用法について検討が進められなければならない。今回検討した N-89 以外にも抗マラリア薬が住血吸虫症の治療効果を持つことが明らかになっている状況で、マラリア治療薬の使用が住血吸虫症の疫学状況に影響するのかという疑問が起こってくる。マラリアと住血吸虫症の流行域が重

複する多くの熱帯地方では、このような視点から疫学解析を行うことは重要であり、それぞれの疾患の治療ガイドンス確定のためにも、N-89 の作用機序に関する基礎情報整備が望まれる。

このように、平成 24 年度においても多くの有意義なデータが出されたが、平成 24 年 12 月に本研究班のデータを元に抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤と抗赤痢アメーバ薬パロモマイシンが国内承認された。前者はマラリアの治療のみならず予防も対象として平成 25 年 2 月に発売が開始され、後者は平成 25 年 4 月の発売が見込まれている。

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、「臨床研究」として国内未承認薬を導入・使用し、必要な種々の方面からの研究を行った。その結果、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。実際的には、抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤(治療および予防を対象)、抗赤痢アメーバ薬パロモマイシンの国内承認に大きく貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 2012;61:466-469.
- 日谷明裕、大槻和花、党雅子、春木宏介：帰国後診療機関を訪れた線虫症の一例。 *Clinical parasitology* 2012;23:92-95.
- 大槻和花、日谷明裕、金田光正、党雅子、春木宏介：病院薬剤師として服薬指導を行ったアフリカ帰り卵形マラリアの一例。 *Clinical parasitology* 2012;23:67-69.
- 日谷明裕、大槻和花、高谷周、党雅子、春木宏介：形態的な診断が困難であった卵形マラリアの 1 例。 *臨床病理* 2013;61:32-37.
- El-Malky MA, Lu SH, El-Beshbishi SN, Saundy NS, Ohta N. Effect of Mirazid in *Schistosoma*

japonicum-infected mice: parasitological and pathological assessment. *Parasitol Res.* 112:373-7, 2013.

- Okumura-Noji K, Miura Y, Lu R, Asai K, Ohta N, Brindley PJ, Yokoyama S. CD-36-related protein in *Schistosoma japonicum*: candidate mediator of selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein for egg maturation. *FASEB J*, 27:1236-44, 2013.
- 大前比呂思. Today's Therapy 2013, 今日の治療指針 2013 版 (vol.54). 私はこう治療している。医学書院 山口徹、北原光夫、福井次矢編、住血吸虫症 pp:265-266, 2013 (2013 年 1 月発刊)
- 大前比呂思 輸入寄生虫病 日本獣医学会雑誌 2012;65:101-105
- 大前比呂思 食品媒介寄生虫症 -旅行医学における本症- 防菌防黴雑誌 2012;40:649-656.
- 加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児. 最近の注意すべき寄生虫症. *日本内科学雑誌* 2012;101:3162-7.
- 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, 大曲貴夫. 日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験. *感染症学雑誌* 2013;187:22-6.
- 吉田彩子、長安英治、丸山治彦：動物由来回虫類感染症のわが国における最近の動向 *Clinical Parasitology* 23: 105-108, 2012
- 丸山治彦、木村幹男：我が国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際 *日本臨牀* 70 (12): 2205-2217, 2012
- 丸山治彦、名和行文：肺吸虫症と神経系 *神経内科* 77 (3): 259-266, 2012
- 丸山治彦：小児にみられる吸虫症 *小児科臨床* 65 (3): 384-390, 2012
- Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H: Identification of a bacteria-like ferredoxin-like protein in *Strongyloides venezuelensis*, an animal parasitic nematode. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e58458.
- Nagayasu E, Ogura Y, Itoh T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H.: Transcriptomic analysis of four

- developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*. Parasitol Int. 2013, 62 (1): 57-65.
2. 学会発表
- ・大西健児, 木村幹男, 細川直登: わが国における赤痢アメーバ症, ジアルジア症に対するメトロニダゾール経口投与の現状. 第86回日本感染症学会総会・学術講演会. 長崎, 2012年(4月)
 - ・Kikuchi, T., Shimizu, S., Koga, M., Miura, T., Maruyama, H., Kimura, M.: Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: second report from the research group. 9th Asia Pacific Travel Health Conference (with 5th Regional Meeting of the International Society of Travel Medicine). Singapore, 2012(May).
 - ・木村幹男, 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)におけるパロモマイシンの使用経験. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会 合同大会. 東京, 2012年(10月)
 - ・田里大輔, 健山正男, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 春木宏介, 藤田次郎: Malaria Agキットで治療経過を確認しえた三日熱マラリアの2例, 第60回日本化学療法学会学術集会, 長崎, 2012年4月26日-27日
 - ・加藤康幸, 新藤琢磨, 山元佳, 杉原淳, 柳川泰昭, 氏家無限, 竹下望, 高崎仁, 金川修造, 大曲貴夫, 狩野繁之, 春木宏介: マラリア原虫迅速抗原検出キットのわが国の渡航者を対象とした臨床性能試験. 第27回日本感染症学会学術集会, 長崎, 2012年4月25日-26日
 - ・日谷明裕, 大槻和花, 党雅子, 春木宏介: 帰国後診療機関を訪れた線虫症の一例, 東京, 第23回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 2012年6月23日
 - ・大槻和花, 日谷明裕, 党雅子, 春木宏介: 病院薬剤師として服薬指導を行ったアフリカ帰帰卵形マラリアの一例. 第23回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, 2012年6月23日
 - ・日谷明裕, 大槻和花, 党雅子, 春木宏介: デング熱罹患後に心身症と思われる症状が遷延化した一例, 第16回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012年7月21日
 - ・党雅子, 日谷明裕, 叶一乃, 貫田宗男, 春木宏介: 旅行者下痢症の発症因子に関する研究. 第3回国際観光医療学会学術集会, 宇都宮, 2012年10月20~21日
 - ・日谷明裕, 党雅子, 叶一乃, 兵頭明夫, 春木宏介: メディカルツーリズムに伴う耐性菌輸入に関する問題点. 第3回国際観光医療学会学術集会, 宇都宮, 2012年10月21日
 - ・坂本知昭, 渡邊英俊, 香取典子, 奥田晴宏, ELSDを検出器とした HPLC による抗マラリア薬 Artemether および関連化合物の一斉分析, 日本薬学会第133年会, 横浜 (2013.3)
 - ・Ohmae H., Morishima Y, Yamasaki H, Kironoki M, Chigusa H. Screening and monitoring of helminthiasis in Japan – a comparison of schistosomiasis and echinococcosis – 12th International Workshop of Regional Network Asian Schistosomiasis +. October 2012, Hanoi, Vietnam
 - ・Kato-Hayashi Leonardo LN, Arevalo LN, Kirinoki M, Kikuchi M, Ohmae H., Haruki K., Chigusa Y. A clinical trial for detection of active schistosome infection by cell-free circulating schistosome DNA in chronic patients in the schistosomiasis japonica highly endemic area in the Philippines. 12th International Workshop of Regional Network Asian Schistosomiasis +. October 2012, Hanoi, Vietnam
 - ・三木田馨, 阪本直也, 前田卓哉, 中村(内山)ふくみ, 氏家無限, 林栄治, 加藤康幸, 川名明彦, 大西健児, 味澤篤. 後天性免疫不全症候群におけるトキソプラズマ脳炎の多施設解析. 第86回日本感染症学会学術講演会, 長崎, 2012年(4月).
 - ・阪本直也, 三木田馨, 前田卓哉, 中村(内山)ふくみ, 菅沼明彦, 今村顕史, 川名明彦, 加藤康幸, 大西健児, 味澤篤. 後天性免疫不全症候群におけるトキソプラズマ脳炎の多施設解析. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).
 - ・杉原淳, 柳川泰昭, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. パプアニューギニアから帰国後に発熱を認めた53歳女性. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).

- 谷崎隆太郎, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 狩野繁之. A case of *Plasmodium ovale* malaria with negative rapid diagnostic test for malaria - A review of *Plasmodium ovale* malaria at our hospital -. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).
- Kato Y, Izumiya H, Kobayashi T, Yamauchi Y, Shindo T, Sugihara J, Yanagawa Y, Yamamoto K, Ujiie M, Takeshita N, Ohmagari N, Kanagawa S. Microbial etiology of travelers' diarrhea: Experience of a travel clinic in Tokyo. 第61回米国熱帯医学会大会, アトランタ, 2012年(11月).
- 前田卓哉, 三木田馨, 阪本直也, 加藤康幸, 小野岳史, 中村(内山)ふくみ, 浅井隆志, 古賀道子, 丸山治彦, 宮平靖, 川名明彦, 大西健児, 味澤篤, 木村幹男. 我が国におけるトキソプラズマ症の現状と問題点. 第82回日本寄生虫学会大会, 東京, 2013年(3月).
- 吉田彩子, 辻尚利, 山崎浩, 丸山治彦: 組換えタンパク質抗原を用いたブタ回虫症とトキソカラ症の血清診断. 第82回日本寄生虫学会大会, 2013年3月29-31日, 東京
- 長安英治, 小椋義俊, 伊藤武彦, 吉田彩子, 林哲也, 丸山治彦: ベネズエラ糞線虫第3期幼虫の発育再開時における遺伝子発現解析. 第82回日本寄生虫学会大会, 2013年3月29-31日, 東京
- Nagayasu E, Ogura Y, Ito T, Yoshida I, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H: Genome and transcriptome analysis of *Strongyloides venezuelensis*, an animal parasitic nematode. International Symposium on Genome Science "Expanding Frontiers of Genome Science (2013.1), Tokyo, Japan.
- 吉田彩子, 辻尚利, 山崎浩, 丸山治彦: ブタ回虫症血清診断抗原候補分子としてのリコンビナント As16 の有用性. 第65回日本寄生虫学会南支部大会・第62回日本衛生動物学会南支部大会 合同大会, 2012年11月10-11日, 長崎市
- 長安英治, 小椋義俊, 伊藤武彦, 吉田彩子, 林哲也, 丸山治彦: ゲノム概要配列が未知の寄生虫研究における次世代型シーケンサの活用法. 第10回日本寄生虫学会東日本支部会, 第10回分子寄生虫マラリアフォーラム合同大会 (2012.10), 前橋市
- 長安英治, 丸山治彦: ゲノム/トランスクリプトーム情報に基づく動物寄生関連遺伝子の検索. 第10回日本寄生虫学会東日本支部会, 第10回分子寄生虫マラリアフォーラム合同大会 (2012.10), 前橋市
- Yoshida A, Nejsum P, Skallerup P, Thamsborg SM, Maruyama H: Serological diagnosis of Ascarid Visceral Larva Migrants with recombinant antigens. ESCCAP Toxocara 2012, 3-5 October 2012, Budapest
- Yoshida A, Poulsen CS, Skallerup P, Maruyama H, Thamsborg SM, Nejsum P: Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs. ESCCAP Toxocara 2012, 3-5 October 2012, Budapest
- Nagayasu E, Ishikawa S, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki, Y, Maruyama H: Bacteria-like ferrochelatase in animal parasitic nematodes. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (2012.9), Awaji, Japan.

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 (2012)
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年より連続と継続しており、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ってきた。

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alaria用(別添 8)と非マalaria用(別添 9)の2種類があ