

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 本研究班が主要な活動としている国内未承認薬による熱帯病・寄生虫症の治療につき、3年間で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、マラリア根治療法薬プリマキンについて使用症例をまとめ、有効性と安全性を検討した。アトバコン・プログアニル合剤とパロモマイシンについては、通常の用法用量において有効性と安全性に特別な問題はないと思われた。プリマキンについては、再発予防効果は体重当り総投与量に関係し、副作用は高用量で特別多くはならなかった。平成 24 年 12 月、研究班のデータを元にアトバコン・プログアニル合剤とパロモマイシンが国内承認された。

A. 研究目的

我々の研究班は 1999 年より、特に熱帯熱マラリア治療の目的でアトバコン・プログアニル合剤を導入し、国内で同薬剤を必要とする患者が発生した場合、その供給を行ってきた。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 成人の合併症のない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ことを示した。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、あるいは三日熱/卵形マラリアであるが故に平成 17 年度研究報告書での解析に含めなかった症例も対象とし、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。

また研究班は赤痢アメーバ症の再発予防に用いる luminal drug として、2004 年よりパロモマイシンを導入している。それ以降、毎年数十例の患者が同薬剤による治療を受けてきた。ただし、当研究班では再発予防としての使用が殆どであり、その場合に有効性の評価は方法論

的に大変難しい。そこで、主に安全性を中心に検討を行なうこととしたが、少数ではあるが、無症状/軽症シスト排泄者での単独投与例も見られたので、それらにおける有効性の検討も試みた。

世界の種々の地域で感染した三日熱マラリアにおいて、従来のプリマキン塩基 15 mg/日・14 日間(=標準療法)の投与では再発を防げない症例が増えており、最近では各先進国のマラリア治療ガイドラインなどにおいて、30 mg/日・14 日間の投与方法が勧められるようになった(=高用量)。本研究班の前身である研究班は 1982～1993 年の三日熱マラリアにおけるプリマキン標準療法を受けた症例を解析し、パプアニューギニアでの感染例では再発率が高いことを示した。今回我々はその後の症例をまとめ、最適なプリマキンの用法・用量を示すことを目的に検討を行った。

以前からわが国で深刻な問題として“ドラッグ・ラグ”が取り上げられてきたが、厚生労働省は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を立ち上げ、新薬の国内承認が従来の様な大規模かつ多額の費用がかかる治験を必ずしも必要としないルートを示した。そのため、本研究班のデータも未承認薬の国内承認取得に役立つ可能性が出てきた。

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 (GlaxoSmithKline 社)。パロモマイシンは 1 カプセルに 250 mg を含み、商品名は Humatin である (Park-Davis 社)。プリマキンは 1錠中に 7.5 mg 塩基を含むものである (Durbin PLC 社)。東京大学医科学研究所の研究分担者がアトバコン・プログアニル合剤とプリマキンについては英国の John Bell & Croyden 社より購入し、パロモマイシンはドイツの Paesel + Lorei 社より購入した。これらの薬剤が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、薬剤使用機関からの配付要望に応じて、必要最小限度の供給を行なった。

症例の解析

アトバコン・プログアニル合剤については前回のまとめ以降の症例を中心とするマラリア症例、パロモマイシンについては 2004～2011 年の赤痢アメーバ症を中心とした症例、プリマキンについては、2003～2011 年に三日熱/卵形マラリアの再発予防目的で使用した症例で、いずれも治療報告書が提出されたものを対象とした。

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。そ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、さらに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。

倫理面への配慮

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き、薬剤使用に伴う賠償・補償責任をカバーするための臨床研究保険契約を締結した。その後これを元に、各薬剤使用機関の代表者(薬剤使用責任者)がそれぞれの倫理審査委員会から承認を取得した。

患者は本研究班の薬剤使用に当って、当該疾患の治療に当該薬剤の使用が最適であること、および起こりうる副作用などについて主治医より十分な説明を受け、納得し、当該薬剤の使用を承諾する旨のインフォームド・コンセントを書面で提出している。

C. 研究結果

アトバコン・プログアニル合剤

成人のマラリア患者は 1 日 1 回 4 錠を 3 日間服用し、小児では一日量を体重に応じて減らすこともあった。

成人の熱帯熱マラリア 14 例を解析したが、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(表 1)。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った。結果として、全例が著効あるいは有効と判断された。副作用は 2 例で記載されていた。1 例目では頭痛、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)を生じ、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。2 例目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 12 例を解析したが(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。2 例では再治療を必要としたが(タイおよびパプアニューギニアの感染例)、いずれも本薬剤による急性期治療の失敗ではなく、プリマキン治療の失敗と考えられ、いずれもプリマキン用量の増加により治癒に至った。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。

表 1. 成人の熱帯熱マラリア患者におけるアトバコン・プログアニル合剤の使用

| No. | 年齢/ 性 | 体重 (kg) | 国籍 | 免疫 | 推定感染地 | 治療結果 | | | 備考 |
|-----|----------|------------|-----|----|---------------|------|----|-----|-------------|
| | | | | | | 効果 | 予後 | 副作用 | |
| 1 | 47/男 | ND | ガーナ | 不明 | ガーナ | 著効 | ND | 無 | VFRs |
| 2 | 30/女 | 52 | 日本 | 無 | モザンビーク | 著効 | 全治 | 無 | |
| 3 | 40/男 | 82 | 日本 | 無 | リベリア | 有効 | 全治 | 無 | |
| 4 | 44/男 | 81 | 日本 | 無 | タンザニア | 有効 | ND | 無 | 他剤での再燃 後 |
| 5 | 29/女 | 50 | 日本 | 無 | ガーナ | 有効 | 全治 | 有 | |
| 6 | 58/男 | 83 | ND | 無 | シエラレオネ | 著効 | ND | 無 | 他剤での再燃 後 |
| 7 | 26/女 | 48 | 日本 | 無 | ケニア | 有効 | 全治 | 無 | |
| 8 | 33/男 | 64 | 日本 | 無 | ケニア | 有効 | 全治 | 無 | |
| 9 | 29/女 | ND | 日本 | 無 | ガーナ | 著効 | ND | 無 | |
| 10 | 33/男 | ND | ガーナ | 無 | ガーナ | 著効 | 全治 | 無 | VFRs |
| 11 | 54/男 | 73 | 日本 | 無 | ガーナ | 著効 | 全治 | 有 | |
| 12 | 52/女 | ND | 日本 | 無 | ニジェール | 有効 | 全治 | 無 | |
| 13 | 39/男 | 61 | ガーナ | 有 | ガーナ | 有効 | 全治 | 無 | |
| 14 | 29/男 | 65 | 日本 | 無 | ウガンダ/ ンザニア | 著効 | 全治 | 無 | 他剤での再燃 後 |

ND: 記載なし、VFRs: visiting friends and relatives

小児の熱帯熱マラリアが2例見られた。1歳5ヶ月の女児(体重8.8kg)が家族とギニアに渡航し、帰国後発熱して熱帯熱マラリアと診断された。本薬剤の3/4錠を1日1回で3日間投与されたが、効果と安全性に問題はなかった。また、2歳0ヶ月の日本国籍女児(12.5kg)はいわゆるVFRsの家族であり、父親の祖国ウガンダへの里帰りに同行し、帰国後発熱して熱帯熱マラリアと診断された、本薬剤の1錠を1日1回で3日間投与されたが、効果と安全性に問題はなかった。

パロモマイシン

合計145症例が解析対象となった。年齢では殆どが20~79歳の年齢群であったが、10歳未満も2例(2歳、6歳)含まれていた。性別では男性が124例(85.5%)と多く、国籍では日本が141例(97.2%)と多かった。なお、治療報告書でHIVに関する記載は求めなかったが、31例(21.4%)でHIV陽性と記載されていた。

表 2. パロモマイシンの副作用 (n = 145)

| 項目 | 例数 | % |
|----|-----|------|
| 有 | 23 | 15.9 |
| 無 | 100 | 69.0 |
| 不明 | 22 | 15.2 |

疾患としてはアメーバ性大腸炎が123例、アメーバ性肝膿瘍が16例、両者の合併が4例見られ、ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)も2例見られた。用法用量としては、1,500mg/日で9~10日間投与が多くを占めた。なお、2歳児は360mg/日を10日間、6歳児は600mg/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(表2)。内容としては軟便/下痢が殆どを占め(表3)、殆どが薬剤中止あるいは終了後には改善が見られた。

表 3. パロモマイシンの副作用内訳 (n = 145)

| 項目 | 例数 | % |
|-----------|----|------|
| 軟便~下痢 | 17 | 11.7 |
| 悪心 | 2 | 1.4 |
| 食欲不振 | 1 | 0.7 |
| 腹部膨満感 | 1 | 0.7 |
| 排ガス増加 | 1 | 0.7 |
| 胸やけ | 1 | 0.7 |
| 血便(偽膜性腸炎) | 1 | 0.7 |
| 頭痛 | 1 | 0.7 |
| 眠気 | 1 | 0.7 |
| 皮疹 | 1 | 0.7 |
| 肝機能障害 | 1 | 0.7 |

51歳の日本人男性(肝膿瘍で HIV 陽性)が服用中に血便を生じ、クロストリジウム・ディフィシル偽膜性腸炎と診断された。しかし、下痢発症前に抗菌薬を複数使用しており、それらが原因である可能性も記されていた。59歳の日本人男性(大腸炎)は投与前に軽度の肝機能障害が見られたが、投与後に数値が上昇し、ただちに服用中止としたが、その約10日後には改善を認めた。また、47歳の日本人男性(大腸炎)には膨疹・紅斑が出現し、本人の意志で服薬中止となった。

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、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。HIV(+)と記載されていた症例と記載されてなかった症例とで、副作用発生率に有意差は見られなかった。

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、血清抗体陽性などにより、*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、治療後には全例でシスト陰性化が見られた。

プリマキン

計133例の症例が解析対象となったが、そのうち日本人は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 (n=104)であった。マラリア原虫種は三日熱マラリア

119例(89.5%)、卵形マラリア14例(10.5%)、不明1例(0.75%)であった。感染地域としては、三日熱マラリアはアジア、次いでオセアニアでの感染が多く、卵形マラリアはアフリカでの感染が殆どを占めた。プリマキン塩基の用法・用量については、15mg/日・14日間は67例(50.4%)、30mg/日・14日間は53例(39.8%)、その他が14例(10.5%)で、体重当たり総量は平均で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(表4)。63歳男性は15mg/日投与で肝障害と白血球減少を生じて服薬を中止したが、中止後改善した。28歳男性は30mg/日投与で心窩部痛を訴え、服薬を一時中止し、症状軽快後に減量して再開した。また、30歳男性は30mg/日投与にて肝障害を生じたが、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(3.48mg/kg)と比較して後者(2.93mg/kg)の体重当たり総量は有意に低かった(図1)。また、3.62mg/kgを超える例では再発が見られなかった。

表4. プリマキンによる副作用が報告された症例

| 年齢 | 性 | 国籍 | 感染国 | 用法・用量(体重当たり総投与量) | 副作用 |
|----|---|----|-----------|---|--|
| 63 | 女 | 日本 | パプアニューギニア | 15 mg・14 日間 (2.41 mg/kg) | 10日目～肝障害(グレード2) 白血球減少(グレード3)→中止。中止後自然回復。基礎疾患に慢性C型肝炎 |
| 28 | 男 | 日本 | インド | 30 mg・9 日間 (5.40 mg/kg)+ 15 mg/日・5 日間 | 6日目～心窩部痛(グレード1) →一時中止、H2blocker 投与で症状軽快。 減量再開で再燃なし |
| 30 | 男 | 日本 | インドネシア | 30 mg/日・14 日 間(6.18 mg/kg) | 4日目～肝障害(グレード2) →継続中に自然軽快 |

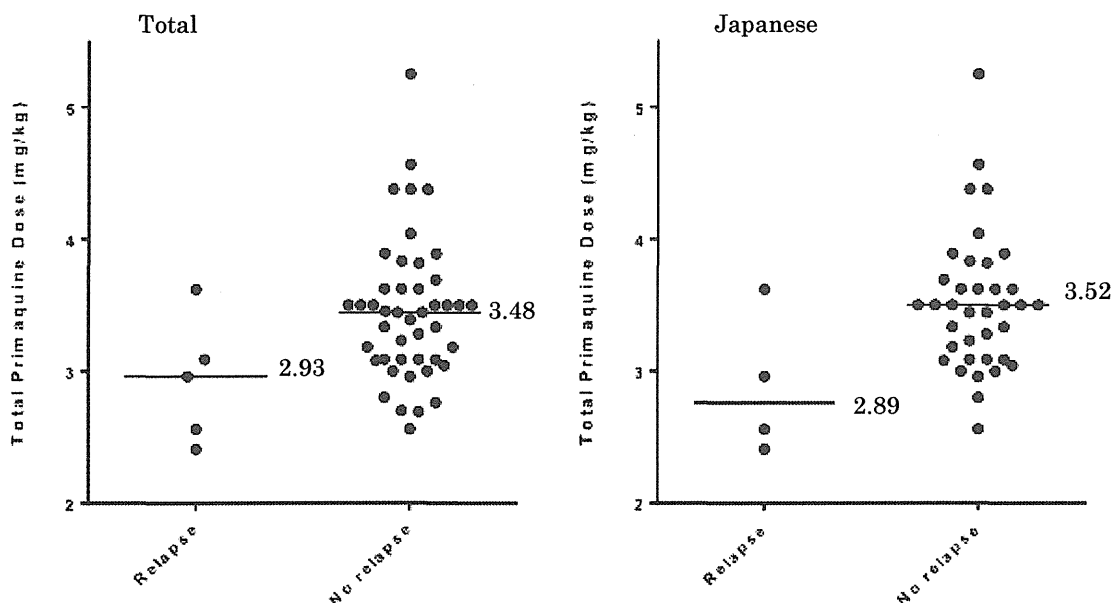


図 1. プリマキン標準療法後の再発の有無と体重当り総量との関係

D. 考察

アトバコン・プログアニル合剤については平成 17 年度研究報告書の結果と合わせ、わが国で用いても有効性と安全性が高いと判断された。肝機能異常についてはマラリア自体で生じることもあり、純粋に薬剤によるものかどうか疑問である。タイやザンビアでの研究では一過性の肝機能障害が見られ、特に問題となるものではないと述べられている。皮疹については水疱型多形紅斑やスティーブンス・ジョンソン症候群の報告もあるが、世界中で大量に服薬されていることからすると、これらの副作用の頻度は非常に低いと思われる。本研究では小児例はわずかであったが、本薬剤は小児に対しても有効性と安全性が高いとされ、米国では体重 5 kg 以上の小児を治療の対象としている。研究班のこのようなデータを元に、本薬剤は 2012 年 12 月、マラリアの治療のみならず予防も含めて国内承認され、2013 年 2 月に発売開始となっている。

パロモマイシンは赤痢アメーバ症の再発予防に重要な薬剤と考えられている。研究班は以前にフロ酸ジロキサニドを導入していたが、それが入手困難となり、パロモマイシンに変更した。パロモマイシンの方がフロ酸ジロキサニド

より効果に優れていると報告されている。本薬剤の副作用として報告されているのは軟便～下痢を中心とする消化器症状であるが、本研究からも同じ結果であった。赤痢アメーバ症の再発予防における効果判定については、適切な対照群をおいた長期間の調査研究が必要となり、実際上かなり難しい。本研究班でもその意味での有効性を判定することはできなかった。しかし、無症状～軽症のアメーバ性大腸炎において、本薬剤の単独投与にて優れた効果が示された。本研究班のこのようなデータを元に、本薬剤は 2012 年 12 月に国内承認が得られ、間もなく発売となる予定である。

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量を示すには至らな

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。

E. 結論

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、マラリア根治療法薬プリマキンについて使用症例をまとめ、有効性と安全性を検討した。アトバコン・プログアニル合剤とパロモマイシンについては、通常の用法用量において有効性と安全性に特別な問題はないと思われ、これらのデータを元に、平成24年12月に国内承認された。プリマキンについては、効果は体重当り総量に関係し、副作用は高用量で特別多くなるとは思えなかった。

F. 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.
 - Kinoshita A, Yamada, H, Kotaki H, Kimura M. Effects of anti-malarial drugs on the electrocardiographic QT interval modelled in the isolated perfused guinea pig heart system. *Malaria J* 2010;9:318.
 - Furuta T, Kimura M, Watanabe N. Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 in human malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:136-139.
 - 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* 2011;5:1-6.
 - 木村幹男, 狩野繁之. 脳マラリア. *Neuroinfection* 2010;15:108-116.
 - 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* 2010;27:1565-1568.
 - 木村幹男. 原虫と寄生虫感染症. 脳マラリア. *Clinical Neuroscience* 2010;28:319-321.
- ### 2. 学会発表
- 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)
 - 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, 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)
 - 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)
 - 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).

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「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」

研究分担者 春木 宏介

獨協医科大学越谷病院臨床検査部教授

研究要旨：2010年より2012年までの3年間で主としてイムノクロマト法によるマラリア診断の有用性の検討、プロカルシトニンによるマラリアの重症度判定、症例検討、サルマラリアをモデルとしたプロカルシトニン測定を試み、渡航前のマラリア予防内服に関する調査、ドイツにおけるマラリアガイドラインの翻訳を行った。

A. 研究目的

マラリアの診断において致死的结果を招く熱帯熱マラリアの治療は診断から始まる。また腸チフスやデング熱といった他の熱帯由来の輸入発熱性疾患との鑑別は海外帰国者の診療において重要となる。またその重症度判定として近年敗血症マーカーとして知られているプロカルシトニンの有用性が期待される。本研究は海外からの帰国者において他疾患とマラリアの鑑別におけるイムノクロマト法の有用性を検討することと同時にプロカルシトニンがマラリアの重症度判定に用いることができるか否かを症例ならびにサルモデルにおいて検討した。また予防は最善の治療であるという点から、予防に力を入れているドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドラインの翻訳ならびに渡航外来におけるマラリア予防薬の処方タイミングについても調査を行った。

B. 研究方法

イムノクロマト

研究班に参加し治療薬を保管している25施設に
従来配布していたマラリア診断キット entebe
Malaria (Laboratorium Hepatika社) Malaria Ag

P./Pan およびMalaria Ag (両者ともにStandard
Diagnostics社)に加えてBinaxNow Malaria(ア
リアメディカル社)を配布、マラリアを疑う熱
性疾患患者に用いて鑑別診断を行った。同時
にギムザ染色も行った。ギムザ染色陰性で
キット陽性となった場合には、さらにギム
ザ染色を継続しておこない虫体発見を試
みた。

熱帯熱マラリアによる死亡例を経験し
プロカルシトニンを経時間的に測定した。
またプロカルシトニンを熱帯熱マラリア
の重症度、予後の判定および治療効果
の評価についてサルマラリアを用いて検
討した。サルにおけるプロカルシトニン
測定は*Macaca fuscata*にサルマラリア
である*Plasmodium knowlesi*を静注した
ものを感染モデルとして感染後7日後に
クロロキンで治療し15日目まで測定し
た。プロカルシトニン測定はイムノクロ
マト (BRAHMS PCT-Q) および三菱
メディエンス (株) に外注し測定した。

聖隷福祉事業団 聖隷横浜病院 総合診療
内科を受診したマラリア予防を目的に
受診した旅行者の解析を初診日と出発
日の間隔について調査した。

ドイツ熱帯医学国際保健協会・マラ
リア予防ガイドラインの翻訳を行った。

倫理面への配慮

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、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。また当院での倫理委員会において各機関でのイムノクロマト法使用およびサルマラリア実験について倫理審査承認を取得した。また報告書に関しては匿名性を保つため患者氏名は無記名とした。

C. 研究結果

報告症例数

3年間で156例のイムノクロマトを使用したマラリア診断の報告が寄せられた(表1)。陽性数は合計40例であった。ギムザ染色で確認の上マラリアと診断された40例以外の116例は非マラリアであった。すべてのイムノクロマトキットにおいて感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに100%と良好でこれらのキットの有用性が証明された。検査対象者内訳は156人中、日本人119名で残り37名が外国人であった。

| | 陽性 | 陰性 | 合計 |
|-------|----|-----|-----|
| 2010年 | 16 | 25 | 41 |
| 2011年 | 18 | 32 | 50 |
| 2012年 | 6 | 59 | 65 |
| 合計 | 40 | 116 | 156 |

表1. 報告症例数

診断

マラリア原虫の種別では2010年には合計16例が診断されうち熱帯熱が10例と最も多かった。2011年には18例中9例が熱帯熱マラリアであった。2012年はなぜか症例が少なく6例が陽性であり熱帯熱は3例であった。3年間を通じては熱帯熱が最

も多く22例、ついで三日熱が12例、四日熱と卵形がそれぞれ1例であった。また混合感染が4例認められた(表2)。

| 原虫種 | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 合計 |
|------|-------|-------|-------|----|
| 熱帯熱 | 10 | 9 | 3 | 22 |
| 三日熱 | 5 | 5 | 2 | 12 |
| 四日熱 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 卵形 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 混合感染 | 1 | 3 | 0 | 4 |
| 合計 | 16 | 18 | 6 | 40 |

表2. マラリア原虫種の内訳

感度特異度

すべてのキットの感度特異度および陽性、陰性的中率はともに100%と良好であった。

症例とプロカルシトニン

熱帯熱マラリアの死亡例を経験しプロカルシトニンを経時間的に測定することができた。プロカルシトニンは治療前では21.53ng/mlと高値を示し(基準値 0.5 ng/ml 以下)治療経過とともに84.0 ng/mlまで上昇した。治療開始後48時間で49.34、72時間で32.92、96時間で16.16まで低下したが多臓器不全のため患者は死亡した(図1)。

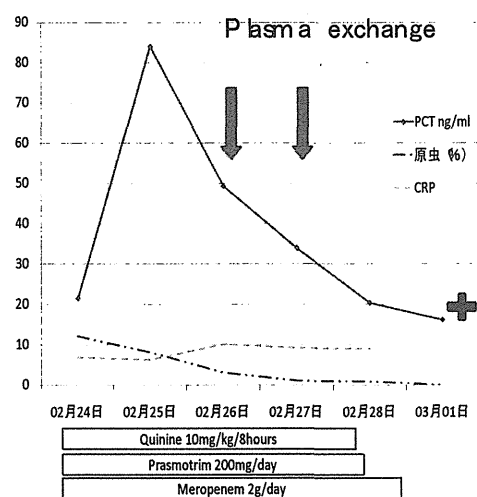


図1. 熱帯熱マラリア死亡例

サルマラリアとプロカルシトニン

熱帯熱マラリアの重症度、予後の判定および治療効果の評価についてサルマラリアを用いて検討した。プロカルシトニン測定はイムノクロマト (BRAHMS PCT-Q) および三菱メディエンス (株) に外注し測定した。結果はすべて陰性であった。

マラリア予防を目的に受診した旅行者の初診日と出発日の間隔について

メフロキンを処方する際は2-3週前に内服を開始し副作用を監視することが望ましい。マラリア予防目的で受診した37名の診療録より上記日数=DBJ (Days before the journey)を調査し、様々な要因 (アイテム) により影響を受けるか否か重回帰分析を行った。アイテムは性別、年齢、滞在期間、季節、渡航目的、マラリア流行度 (低・高)、同時のワクチン接種の有無を選んだ。予測式を構築し (決定係数 $R^2=0.559$) 標準偏回帰係数を比較したところ「ワクチン接種あり」というカテゴリーがDBJを増加させ、「旅行者はマラリア感染に重要な季節、流行の度合について理解し早めに受診する」ということにはつながらないと推測された。旅行者の多くは旅行直前である1-3週間前に集中していた (図2)。

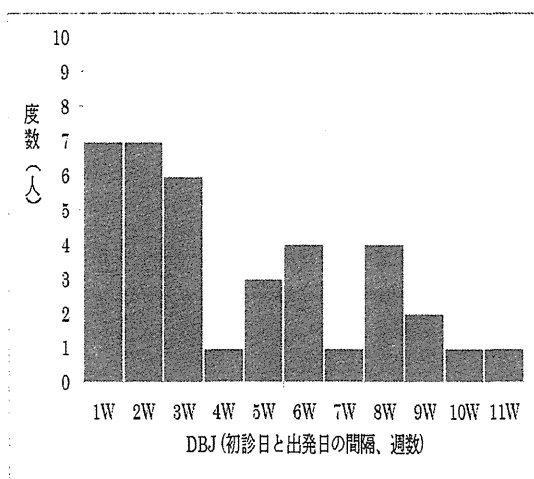


図2. マラリア予防を目的に受診した旅行者の初診日と出発日の間隔

ドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドラインの翻訳

ドイツのマラリアガイドラインの翻訳を獨協医科大学越谷病院 臨床検査部の日谷明裕、党雅子、春木宏介ならびに姫路獨協大学 保健医療学部言語聴覚療法学科の濱村真理が行った。これは近いうちに日本渡航医学会から発行される予定である。内容的にドイツのガイドラインでは予防薬として我が国においても承認されたマラロンを中心としたもので、長期にわたる予防内服にも言及している内容であった。

D. 考察

マラリアの診断方法としてはギムザ染色が必須であることは言うまでもない。しかしながら専門家ではない検査技師は熟練度が不足し診断に躊躇するケースが多い。特に種の鑑別は至難の業である。また少数寄生の場合の判断も困難である。抗原を検出するイムノクロマト法 (RDT: rapid diagnostic test) としてはマラリア原虫の pLDH (plasmodium lactate dehydrogenase) や HRP (Histidine Rich Protein), Aldolase 等を検出するものがあり簡易に行うことができることが特徴である。反応時間は10分であり外来でも可能である。これらのうち HRP を検出するのは感度が高く少数寄生でも検出することができる一方、治癒後も数か月の間陽性となる欠点がある。pLDH を検出するものでは少数寄生では感度は落ちるものの治癒により速やかに陰性化するため治癒判定に用いることができる。しかしながらギムザ染色は必須である。今回は新たにアメリカのFDAで認可されている BinaxNow Malaria を新たに導入し、検討を行ったが偽陰性、偽陽性は認められず、またプロゾーン現象も報告されなかった。BinaxNow Malaria は熱帯熱マラ

リアの HRP とその他のマラリアの Aldorase を検出するものである。現在マラリアの RDT はわが国ではいまだに体外診断薬としては認可されていない。研究用試薬であり保険請求もできないのが現状である。イムノクロマト法は簡便であるため、一般外来あるいは救急外来でのキットの導入は海外帰国者のマラリアの鑑別に有用であり、早期診断による治療あるいは専門機関への早期転送による重症化の予防に寄与する。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。

熱帯熱マラリアの死亡例については文献的には治療前のプロカルシトニン価が 25 ng/ml を超えている場合には不幸な転帰をとるとされている。渡航医学的観点からみた場合、旅行業者へのさらなる知識の普及と一般の医師への啓発、イムノクロマトキットの普及について推し進める必要性が考えられた。またサルのプロカルシトニン実験ではサルのプロカルシトニンがヒトのものと異なる可能性が示唆され、今後検討すべき課題として残った。

今回行った、マラリア予防を目的に受診した旅行者の初診日と出発日の間隔の調査からはマラリア予防薬に関するさらなる啓発が必要とされ *last minute traveller* に処方しやすい抗マラリア薬の認可が望まれた。DBJ という概念は、渡航前の準備の程度を数量的に評価する指標になり得ると考える。これは個々の旅行者、あるいは集団としての行動様式を定量できる可能性がある。

またドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドラインでは予防内服に関して詳しい記述と各地域における情報が掲載されており今後我が国のマラリアガイドラインに反映すべき点が多々見られた。

E. 結論

マラリアについて、本研究班では今まで治療が優先的に始まり、ついでそれにつながる診断法の一つであるイムノクロマト法について研究を進めてきた。またマラリアの重症度判定に用いることができると思われるプロカルシトニンについて検討した。さらに予防に関する基礎データを収集した。マラリアは予防可能な疾患でありその意味で海外の特に英語圏ではないドイツのガイドラインはわが国独自のマラリア予防に関しても大きな示唆を与えるものと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

党雅子、貫田宗男、叶一乃、春木宏介：旅行者下痢症に関するアンケート調査．日本渡航医学会学術集会誌 Vol.5 No.1 34-39, 2011

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* Vol.23 No.1 92-95, 2012

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* Vol.23 No.1 67-69, 2012

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* Vol.61 No.1 32-37, 2013

2・学会発表

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り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

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国内未承認薬の輸入・管理・供給

研究分担者 古賀 道子 東京大学医科学研究所 感染症分野助教
(三浦 聡之 東京大学医科学研究所 准教授)

研究要旨 稀少疾病治療薬の中央保管機関として、薬剤の輸入から保管・供給までを一括して行った。2010年1月から2012年12月は薬剤使用症例の延べ数は307例であり、ここ3年間は供給数が増加し、未承認薬の薬剤供給を3-4日に1回施行していると考えられる。マラリア治療薬が半数をしめるが、中でもアーテメター・ルメファントリン合剤の使用数が増えてきている。この3年間の特徴として、トキソプラズマ症治療薬のピリメタミンとスルファジアジンの需要が以前より増えてきており、今後も同様の傾向がみられると推測された。

A. 研究目的

熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入から保管・供給までを一括して行い、国内未承認だが寄生虫感染症の治療に必要な薬剤が、国内での感染症発生時に使用できる体制を整備しておく。国内発生例に対し使用することで、患者の救命・QOLの向上を目指す。また、これら国内未承認薬の需要を把握する。

B. 研究方法

熱帯病・寄生虫症治療に必要な薬剤で国内では入手できないものを研究分担者が個人輸入し、医科学研究所附属病院薬剤部の協力を得て、同部倉庫に適切に保管する。輸入薬剤の種類及び量は、前年度までの使用実績を考慮して決定する。輸入元は、過去の実績から手続きが滞りなく進む業者に依頼する。国内で薬剤を必要とする症例が発生した場合は、可及的速やかに薬剤を発送する。薬剤の使用は、あらかじめ定められた「使用機関」に限定し（表1参照）、その使用医師には「医師の責任の元で使用し、一切の責任を医師が負うこと。販売・譲渡はしないこと」を周知徹底する。薬剤の使用に関しては、各使用機関にて、倫理委員会の承認を得て、かつ患者様からも同意書を得

て行う。

（倫理面への配慮）

輸入した国内未承認稀少疾病治療薬の患者への使用は、各薬剤使用機関の治験審査委員会において審査・承認を受け、使用に当たっては、患者へ、国内未承認薬であること、治療に必要な理由、起こりうる副作用等について説明し、同意を得たうえで使用し、使用に伴う一切の責任を担当医師が負う。

C. 研究結果

（1）三年間の薬剤使用実績と治療報告

薬剤の使用実績 2010年1月～2012年12月 東京大学医科学研究所附属病院薬剤部で保管している全薬剤の三年間の使用実績を表2にまとめた。使用登録書の提出は307例（2010年：94例、2011年：105例、2012年：108例、のべ数）で、微増しており、約3-4日に1回、未承認薬剤を国内に供給した数に匹敵する。また、使用登録書の提出307例に対して、治療報告書の提出は208例で、報告率は67.8%であった。以前よりは回収率が上昇していると思われるが、更に今後も報告書提出の必要性について薬剤配布先の医師に理解協力を得る必要があると考えられた。

薬剤別に検討していくと、マラリア治療薬に関しては、のべ152回の薬剤投与があり、供給の50%を占めており、再発予防に使用されるプリマキン(Primaquine)を除く内服(アーテメター・ルメファントリン合剤(Riamet)が29例、リン酸クロロキン(Avloclor)が18例)使用され、重症熱帯熱マラリアに対しては注射用キニーネが12例、アーテスネート座薬が26例に使用された。

以前と同様、アーテメター・ルメファントリン合剤の使用が多かった(2010年は5例、2011年は13例、2012年は11例)。使用機関の医師達が好ましい薬剤として認識使用しているためと考えられた。

三日熱・卵形マラリアの根治療法として使用されるプリマキン(Primaquine)は63例に使用され、この3年間で(2010年:19例、2011年:21例、2012年:23例、のべ数)と増加していた。

次に使用が多かったのは、赤痢アメーバ症治療薬のパロモマイシン(Humatin)とメトロニダゾール(Metronidazole)注射液であった。パロモマイシンは使用量が多く、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ている。しかしながら、ここ数年、再発例に限っての使用をお願いしてきたため、2012年は供与要請量が増えることなく、年間10症例までに落ち着いている。メトロニダゾール注射液は、偽膜性大腸炎にも使用されていた。

抗マラリア薬のアトバコン・プログアニル合剤と赤痢アメーバ症治療薬のパロモマイシンは平成25年春に発売となり、また、メトロニダゾール注射薬も近いうちの国内承認が見込まれている。本研究班の意義が確認された。

トキソプラズマ症に対するピリメタミン(Daraprim)、スルファジアジン(Sulfadiazine)の供給は増加しており、各々31例、28例に使用された。うち小児(先天性トキソプラズマ症等)や妊婦症例を含み、輸入熱帯病以外の稀少疾病治療薬を供給することができた。今後も産婦人科や新生児科医師への薬剤供給も継続すると思われる。

その他に目立ったものとして、ヒト肝蛭症(6例)に対しトリクラベンダゾール(Egaten)を、皮膚リューシュマニア症に対し、スチボグルコン酸ナトリウム(Pentostam)を供給し、稀な寄生虫感染症例に必要な薬剤を供与することができた。

(2) 重篤な有害事象報告について

本研究班の薬剤投与が原因の重篤な報告は一例もなかった。

①ピリメタミン、スルファジアジン 骨髄抑制; 2例、同薬剤投与中原疾患による高カルシウム血症の進行; 1例、腎機能低下; 2例。②リン酸クロロキン 皮疹; 1例、水様下痢; 1例、③メトロニダゾール注射液 使用中に原病の悪化で死亡; 1例、④パロモマイシン 下痢; 2例あった。死亡した症例以外は薬剤中止にて軽快している。

(3) 稀少疾病治療薬の確保

2010年4月~2013年3月までの輸入薬剤を表3にまとめた。個々の薬剤に関しては、保管中のものの量と使用期限、および過去の使用数から必要量を検討し、かつあらたに購入する全ての薬剤に関して、有効期限が長いロットを注文するように努めた。

輸入薬剤のうち、熱帯熱マラリアの治療に使われるアーテメター・ルメファントリン合剤(Riamet)および重症時に使用されるグルコン酸キニーネ(Quinimax)とアーテスネート(Plasmotrim)座薬に関しては、全国25か所にある薬剤使用機関に事前に送付した(アーテメター・ルメファントリン合剤とアーテスネート座薬は一症例分、グルコン酸キニーネは初期の1から2日分)。これらは、診断後直ちに使用されるべき薬剤であり、連絡を受けてから宅急便等で発送しては、人命を損なうこととなるため、人道上の判断から施行している。

しかし、グルコン酸キニーネの有効期限が本来短いうえ、輸入元に十分量が用意されておらず、供給が不安定となることが過去にあった。製造元から直接購入することに成功し、今後も依頼できることとなった。

D. 考察

この3年間、熱帯病治療薬の中央保管機関として、国内未承認の薬剤を海外から輸入し、国内での熱帯感染症発生時に全国の薬剤使用機関で使用してもらえよう、東京大学医科学研究所附属病院の薬剤部の協力も借りて、保管・供給を行った。なお、2011年8月より研究分担者が、人事異動に伴い三浦聡之から古賀道子に変更したが、研

究の遂行には滞り無かった。

国際的には、合併症のない熱帯熱マラリアの内服治療の第一選択は、アーテメター・ルメファントリン合剤 (Riamet) に代表されるような ACT (artemisinin-based combination therapy) となっている。本邦承認薬のメファキン(メフロキン)に比べて、効力・副作用の両面で、アーテメター・ルメファントリン合剤は優れていると思われる。海外渡航者が増加している我が国において、アーテメター・ルメファントリン合剤を含め、熱帯熱マラリアに使用されるグルコン酸キニーネやアーテスネートは、理想的には全国の使用機関に相当量を事前配布しておくのが望ましいと考えているが、現状の輸入体制や、各機関での管理体制が未承認薬を扱うには万全にはほど遠い状況であることから、引き続き中央管理体制が望ましいと考えられた。

パロモマイシンとメトロニダゾール注射薬は、輸入薬剤の中でもコスト的に大きな割合を占めているが、前述のようにパロモマイシンは平成25年春に販売され、メトロニダゾール注射薬も遠くない将来に承認される見込みである。後者は赤痢アメーバ症のみならず偽膜性腸炎などでの需要が高いことから、患者・医師の双方にとって好ましい形になることが期待できる。この他にも、アトバコン・プログアニル合剤が国内発売となり、本研究班での使用実績がこれらの承認に向け役立てられていると考えられ、大きな成果といえるであろう。

E. 結論

この3年間も熱帯病・寄生虫症治療薬の輸入・保管・供給の中央機関としての体制の整備・充実をはかった。本年度の特徴として、合併症のない熱帯熱マラリアに対し、アーテメター・ルメファントリン合剤を使用する回数が増加している。海外渡航者の増加に伴い、我が国薬剤使用機関の医師達も、世界的標準治療に準じて薬剤選択をしている事が伺われ、今後もこの傾向は続くと考えられた。

赤痢アメーバ症治療薬のパロモマイシンやメトロニダゾール注射薬の需要は例年通り高く、またトキソプラズマ症治療薬のピリメタミンとスルファジアジンの需要も依然として高い事が分

かり今後も、当面同様の傾向がみられると推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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).
- ・ 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 Sep;61(3):466-9.
- ・ 木村幹男, 丸山治彦, 古賀道子, 菊地 正, 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 5:1-6, 2011.

2. 学会発表

- ・ Tadashi Kikuchi, Shoichi Shimizu, Michiko Koga, Toshiyuki Miura, Haruhiko Maruyama, Mikio Kimura. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: second report from the research group. ISTM, 2012
- ・ 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)
- ・ 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)

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

表 1. 平成 22-24 年度の薬剤使用責任者・使用機関

| 使用責任者 | 使用機関 |
|------------------|----------------------------------|
| 足立 憲昭 | 市立釧路総合病院小児科 |
| 永坂 敦 | 市立札幌病院感染症科 |
| 神田 暁郎 | 仙台市立病院内科(感染症科兼務) |
| 春木 宏介 | 獨協医科大学越谷病院臨床検査部 |
| 野口 博史 | 成田赤十字病院 感染症科/第3小児科 |
| 古賀 道子 (三浦 聡之) | 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 |
| 加藤 康幸 | 国立国際医療センター戸山病院国際疾病センター |
| 大西 健児 | 都立墨東病院感染症科 |
| 菅沼 明彦 | 都立駒込病院感染症科 |
| 木村 幹男 | 結核予防会新山手病院内科 |
| 古川 恵一 | 聖路加国際病院内科感染症科 |
| 立川 夏夫 | 横浜市立市民病院感染症部 |
| 塚田 弘樹 | 新潟市民病院感染症科/呼吸器科 |
| 長谷川 千尋 | 名古屋市立東部医療センター感染症科 |
| 三笠 桂一 | 奈良県立医科大学附属病院感染症センター |
| 清水 恒広 | 京都市立病院 感染症科 |
| 後藤 哲志 | 大阪市立総合医療センター 感染症センター |
| 玉置 俊治 | りんくう総合医療センター 内科 |
| 岩田 健太郎 | 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 |
| 福本 宗嗣 | 鳥取大学医学部感染制御学講座医動物学分野 |
| 高田 清式 | 愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター/感染症内科 |
| 青木 知信 | 福岡市立こども病院・感染症センター |
| 森本 浩之輔 | 長崎大学熱帯医学研究所 臨床医学分野 |
| 丸山 治彦 | 宮崎大学医学部 感染症学講座 寄生虫病学分野 |
| 健山 正男 | 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 |

表 2. 2010 年 1 月～2012 年 12 月の研究班薬剤の使用状況

| 使用薬剤 (一般名) | 使用薬剤 (商品名) | 疾患名 | 2010 年 | 2011 年 | 2012 年 |
|-----------------------|---------------|-------------|--------|--------|--------|
| メトロニダゾール | Metronidazole | 偽膜性腸炎 | 4 | 3 | 3 |
| | | 赤痢アメーバ症 | 6 | 6 | 5 |
| | | その他 | | | 3 |
| アーテメター・ルメファ ントリン合剤 | Riamet | 熱帯熱マラリア | 5 | 13 | 9 |
| | | 三日熱マラリア | | | 2 |
| プリマキン | Primaquine | ニューモシスチス肺炎 | 5 | 1 | 2 |
| | | 三日熱マラリア | 15 | 18 | 19 |
| | | 卵形マラリア | 4 | 3 | 4 |
| アーテスネート | Plasmotrim | 熱帯熱マラリア | 9 | 5 | 10 |
| | | 三日熱マラリア | 1 | | 1 |
| ピリメタミン | Daraprim | トキソプラズマ症 | 6 | 11 | 14 |
| スルファジアジン | Sulfadiazine | トキソプラズマ症 | 6 | 9 | 13 |
| パロモマイシン | Humatin | 赤痢アメーバ症 | 19 | 21 | 10 |
| リン酸クロロキン | Avloclor | 三日熱マラリア | 5 | 6 | 6 |
| | | 卵形マラリア | | | 1 |
| アトバコン・プログアニ ル合剤 | Malarone | 熱帯熱マラリア | 2 | 2 | |
| ニタゾキサニド | Alinia | クリプトスポリジウム症 | 1 | | |
| グルコン酸キニーネ | Quinimax | 熱帯熱マラリア | 5 | 4 | 3 |
| トリクラベンダゾール | Egaten | 肝蛭 | 1 | 2 | 3 |
| スチボグルコン酸ナト リウム | Pentostam | 皮膚リーシュマニア症 | | 1 | |
| | 合計 | | 94 | 105 | 108 |
| 報告書 | 合計 | | 43 | 91 | 74 |

| 一般名 | 商品名 | 規格 | 単位量 | 輸入量 |
|-----------------------|---------------|----------------------|---------|--------------|
| ニタゾキサニド | Alinia | 500mg、錠剤 | 60錠 | 2箱 |
| | Alinia | 500mg、錠剤 | 30錠 | 2箱 |
| メラルソプロール | Arsobal | 180mg/5ml/ampule | - | 10A |
| リン酸クロロキン | AVLOCLOR | 1錠=0.25g | 20錠 | 30箱 |
| イセチオン酸 プロパミジン | Brolene | 点眼液、 0.1%/10ml/本 | 1本 | 10箱 |
| ピリメタミン | DARAPRIM | 25mg、錠剤 | 30錠 | 80箱 |
| スラミン | Germanin | 1g (10% solution) | 5 vial | 2箱 |
| パロモマイシン | HUMATIN | 250 mg cap | 16 cap | 80 bottle |
| ミルテフォシン | Impavido | 50 mg cap | 56 cap | 1箱 |
| ニフルチモックス | Lampit | 1錠=120mg | 100錠 | 4箱 |
| メトロニダゾール | Metronidazole | 500mg/100ml | 10 pack | 30箱 |
| | Metronidazole | 500mg/100ml | 20 pack | 20箱 |
| エフロールニチン | ORNIDYL | 100ml/vial | 1本 | 24箱 |
| スチボグルコン酸 ナトリウム | Pentostam | 100ml | 1本 | 6箱 |
| アーテスネート | Plasmotrim | 200mg/座薬 | 6個 | 50箱 |
| | Plasmotrim | 50mg/座薬 | 6個 | 10箱 |
| プリマキン | Primaquine | 7.5mg、錠剤 | 100錠 | 60箱 |
| グルコン酸キニーネ | Quinimax | 250mg/2ml/ampule | 3ampule | 146箱 |
| | Quinimax | 500mg/4ml/ampule | 3ampule | 20箱 |
| アーテメター・ ルメファントリン合剤 | Riamet | 20/120mg、錠剤 | 24錠 | 122箱 |
| スルファジアジン | SULFADIAZINE | 500mg、錠剤 | 100錠 | 26箱 |
| | SULFADIAZINE | 500mg、錠剤 | 56錠 | 60箱 |

表 3. 3年間(2010年4月～2013年3月)の薬剤輸入内訳

新規住血吸虫症治療薬の薬効評価に関する比較研究
(平成22～24年度)

研究分担者 太田 伸生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨

代表的な熱帯寄生虫症である住血吸虫症診療体制の安定的な維持・改善を念頭に、特効薬プラジカンテルに代わる、または補完する新規治療薬実用化の可能性について検討した。合成化合物 N-89 がアルテミシニン系薬剤と同様に endoperoxide 構造をもつことに注目し、マウスの実験感染系を用いて *in vivo* のマンソン住血吸虫に対する効果について検証した。その結果、投与タイミングによって殺住血吸虫効果と産卵抑制効果の2つの薬効作用があることがわかり、アルテミシニンとも異なる薬効機序が考えられた。以上から、N-89 はプラジカンテルやアルテミシニンなどの先行薬剤と異なる薬効機序を持ち、それらを補完する新規の住血吸虫症治療薬としての有用性が確認された。この結果に基づいて、抗マラリア薬が住血吸虫にも著明な効果を示すことが如何なる機序によるのか、特に虫のヘモグロビン利用に及ぼす N-89 の効果についても検討を拡げ、さらにマラリアと住血吸虫という2つの重要な熱帯感染症の存在する流行環境での必要な使用プロトコールについても考察を進めた。今日、流行地におけるマラリア治療の標準処方とも云える ACT (Artemisinin-based combined therapy) の住血吸虫症に対する効果も検討し、新規化合物 N-89 の熱帯感染症治療薬としての意義を研究した。

A. 研究目的

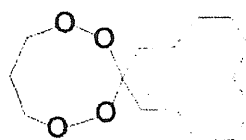
住血吸虫症は熱帯地方を中心に2億人を超す患者数と年間25万人の死亡原因となる重要な感染症である。特効薬・プラジカンテルの出現以降は急速に死亡者数を減らした事情もあり、今日では健康被害が大きいにもかかわらず、疾病対策の重要性が十分に認識されない典型的な Neglected Tropical Diseases である。

合成過酸化化合物 N-89 は新規抗マラリア薬として開発研究が進んでいるが、その生物活性としてアルテミシニン系薬剤のそれと類似している可能性が示されている。アルテミシニン系薬剤はマラリアのみでなく、住血吸虫にも強い活性を持つことから N-89 にも同様の効果が期待された。本分担課題では、住血吸虫症の新規治療薬としての効果が期待される合成化合物 N-89 がマウスの実験的マンソン住血吸虫感染にどのように効果を示すのかを明らかにするとともに、同一薬剤がマラリアと住血吸虫のそれぞれに高い効果を示す場合の薬効標的や薬効機序解析を行って、2つの重要な熱帯寄生虫病の新規治療プロトコールの確立に向けた検討を行った。

B. 研究方法

(1) マンソン住血吸虫(Sm)(Puerto Rico

株)を用いて、新規合成化合物 N-89 (図-1) の *in vitro* および *in vivo* 投与による抗住血吸虫作用を殺住血吸虫作用と宿主体内の残存虫卵数の変動を指標として評価した。N-89 はアルテミシニンと同様に endoperoxide 構造を持ち、同様の抗マラリア原虫活性を持つことが推定されている。



(図1 N-89の構造式)

(2) *In vivo* 効果はマウスの実験的マンソン住血吸虫感染にて検討した。BALB/c マウスに Sm セルカリア 180 匹を経皮感染させ、感染1～7週の間 N-89 を 350mg/kg でオリーブ油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と雌虫の産卵能とを指標に検討した。

(3) N-89 の虫体発育に及ぼす効果を検討するために、(2)と同様に感染させた BALB/c マウスの感染5週後に N-89 を 300mg/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。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。

(4) 治療効果の評価として、N-89 投与マウスの肝臓内病変を病理組織学的に観察した。

(5) N-89 の住血吸虫への取り込みを観察するために、*in vitro* で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 PE 標識して添加し、120 分処理後の虫体への取り込みを蛍光顕微鏡にて観察した。

(6) 感染 5 週後に N-89 投与を行いその 2 週後にマウスから成虫を回収し、虫体のタンパク質を 2 次元電気泳動パターンとして調べるとともに、トリプシン処理を行って LC-MS-MS 解析に供した。

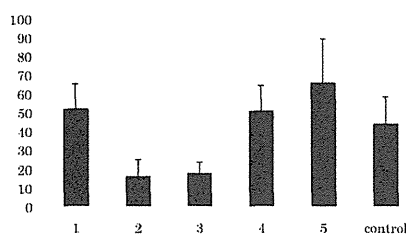
【倫理面への配慮】

本研究は東京医科歯科大学の実験動物委員会による承認を得て実施した。

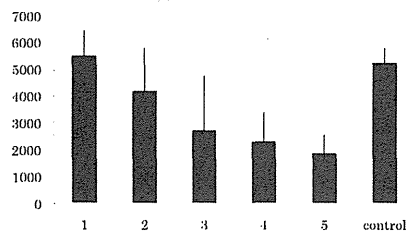
C. 研究成果

(1) Sm セルカリア暴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。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。雌虫の産卵能は感染 5 週での投与で最も強い阻害効果があった (図 2a,b)。

図 2 N-89 の投与タイミング (2-5 週) によって異なる抗住血吸虫薬効



(図 2a: 2 週め投与で最大の回収虫体数減少効果)



(図 2b: 5 週め投与で♀1 匹あたりの産卵抑制効果)

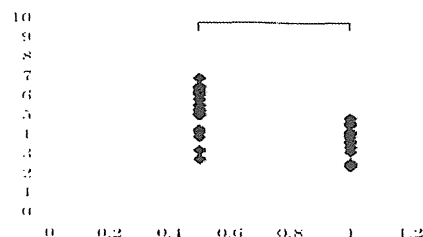
すなわち、N-89 はマンソン住血吸虫の幼虫ステージに対しては強い殺虫効果を示す一方、

成虫に対しては虫を殺滅しないものの、雌虫による産卵を強く抑制することがわかった。

(2) 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。

第一の可能性として、虫体の性成熟が阻害される可能性を検討するために、感染 5 週での N-89 投与の 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短く、N-89 投与による虫体の発育阻害が強く示唆された (図 3)。

図 3 N-89 投与による虫体長の低下

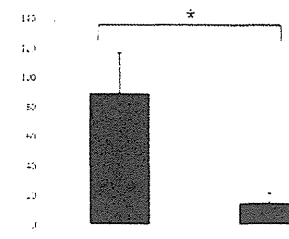


虫体を鉄カーミン染色観察した所、N-89 投与マウスから回収した成虫の腸管内容が対照虫体と比較して空疎化していることが観察された。そこで、虫体のヘモゾイン量を定量した所、特に雌成虫で有意に減少していることが確認され、N-89 投与により鉄の取り込みに障害があることが推定された (図 4) (図 5)。一方、N-89 投与マウス由来虫体と対照虫体でカテプシン D 活性を比較したが差を認めなかった。

図 4 N-89 投与虫体 (左) と対照虫体 (右) の比較



図 5 N-89 投与雌虫体のヘモゾイン含量の減少



第二の可能性として寄生虫による外部からの栄養取込みが阻害されている可能性も検討した。*In vitro* で虫体に蛍光ビーズを投与して