

この書式は、治療終了後下記に郵送して下さい。

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター国際感染症センター 加藤康幸

マラリア報告書 1/4

マラリア治療報告書・同意撤回報告書

(不要な方を二重取り消し線で消してください)

(同意撤回報告の場合は患者さんの年齢性別以外は同意の得られた範囲で記入してください)

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)

「わが国における熱帯病・寄生虫の最適な診断治療体制の構築」

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）

項目		年/月/日		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

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

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

--

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

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 ⁴)											～		
		ヘモグロビン (g/dl)											～		
		ヘマトクリット (%)											～		
		白血球数													
		白血球百分率 (%)	好中球	sta											～
				b											～
				seg											～
			好酸球											～	
		好塩基球											～		
		単球											～		
		リンパ球											～		
		血小板数 (x10 ⁴)												～	
		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												～		
												～			
												～			
												～			
												～			
												～			

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

この書式は、治療終了後下記に郵送して下さい

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター国際感染症センター 加藤康幸

マラリア以外報告書 1/3

治療報告書（マラリア以外）・同意撤回報告書

(不要な方を二重取り消し線で消してください)

(同意撤回報告の場合は患者さんの年齢性別以外は同意の得られた範囲で記入してください)

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）

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

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	

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

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 ⁴)									～	
		ヘモグロビン (g/dl)									～	
		ヘマトクリット (%)									～	
		白血球数										
		白血球百分率 (%)	好中球	sta								～
				b								～
				seg								
			好酸球									～
			好塩基球									～
		単球									～	
		リンパ球									～	
		血小板数 (x10 ⁴)										～
		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									～			
尿検査	蛋白									～		
	糖									～		
	沈渣									～		
										～		
										～		
										～		
										～		
										～		

「わが国における熱帯病・寄生症の最適な診断治療体制の構築」

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	2,000万円	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 3,000万円	
		後遺障害2級 2,400万円	
	被験者が生計維持者以外の場合	後遺障害1級 2,000万円	
		後遺障害2級 1,600万円	

*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

国内未承認薬の輸入・管理・供給

分担研究者 加藤 康幸 国立国際医療研究センター 国際感染症対策室医長

研究要旨：熱帯病・寄生虫症の症例に対して、未承認薬（国外では標準薬として使用されている薬剤）の有効性と安全性を評価する臨床研究を開始した。2013年4月から2014年3月までに48症例が登録された。疾患別ではマラリアが最も多く（20症例）、次いでトキソプラズマ症（6症例）、赤痢アメーバ症（5症例）であった。薬剤別では、メトロニダゾール注射薬とプリマキン錠が最も多く（各10症例）、次いでアーテメター・ルメファントリン合剤（8症例）であった。治療成績報告書が回収された36症例における薬剤の有効性は、著効または有効35例、不明1例であった。3例に重篤有害事象を認めたが、薬剤との明らかな因果関係を認めなかった。赤痢アメーバ症やトキソプラズマ症は薬剤使用機関への転院が困難な症例も国内で発生していることから、このような状況における倫理審査などが課題と考えられた。未承認薬の安定確保に努めるとともに、薬剤使用方法に関する資料を作成し、ホームページなどで公開した。

A. 研究目的

熱帯病・寄生虫症に対する治療薬のうち、国外では標準薬となっているが、国内未承認であるものについて、多施設臨床試験を実施し、治療効果と安全性を評価した。本分担研究では、データセンターとして、症例登録や治療報告の管理を行うほか、中央薬剤保管機関として、未承認薬の輸入から保管・供給までを担当した。

B. 研究方法

対象となる薬剤（表1）は、研究分担者が輸入し、臨床試験用として関東厚生局から薬監証明を取得した。輸入した未承認薬は、国立国際医療研究センター病院薬剤部の協力を得て、同部薬品庫に適切に保管した。緊急性が高い、あるいは使用頻度が高いと考えられるキニーネ注射薬、アーテメター・ルメファントリン配合錠、メトロニダゾール注射薬、プリマキン錠については、常備薬として薬剤使用機関（表2：全国31施設）に事前配布した。ほかの薬剤については、対象症例が発生した際に薬剤使用機関に送付することとした。

薬剤使用機関の分担診療責任者は、患者に説明し、文書による同意を得て、薬剤使用登録書を国

立国際医療研究センター国際感染症対策室（データセンター）に送付することとした。重篤有害事象が発生した場合には、直ちにデータセンターに届け出ることとした。治療後4週間経過観察後に提出される治療報告書により、薬剤の有効性と安全性を評価した。なお、薬剤使用機関への転院が困難と考えられる症例が発生した場合には、該当医療機関の主治医からデータセンターに提出された薬剤特殊使用申請書をもとに研究代表者または研究分担者で適応を吟味し、緊急性が高い場合などには薬剤を使用できることとした。

（倫理面への配慮）

臨床研究における倫理指針に従い、原則として、事前に院内倫理委員会において審査・承認を受けた薬剤使用機関において、対象薬剤を使用できることとした。薬剤使用にあたっては、十分な説明の上で同意を得ることとし、説明・同意文書を整備した。データセンターに送付される使用登録書、治療報告書は、患者を特定する個人情報が含まれないようにし、施錠されたキャビネット内で保管した。臨床研究保険に加入し、研究上生じた健康被害に対応できるようにした。

C. 研究結果

1) 症例登録状況

2014年3月31日時点での登録症例を表3にまとめた。

薬剤	疾患名	症例数
メトロニダゾール	赤痢アメーバ症	5
	偽膜性腸炎	5
プリマキン	ニューモシスチス肺炎	4
	三日熱マラリア	3
	卵形マラリア	3
アーテメター・ルメファントリン合剤	熱帯熱マラリア	7
	四日熱マラリア	1
ピリメタミン*	トキソプラズマ症	5
	急性脳炎	2
スルファジアジン*	トキソプラズマ症	5
	急性脳炎	2
キニーネ（注射）	熱帯熱マラリア	5
	急性脳症	1
トリクラベンダゾール	肝蛭症	2
スチボグルコン酸ナトリウム	皮膚リーシュマニア症	2
イマチオン酸プロパミジン	アcantアメーバ角膜炎	2
アーテスネート（坐薬）	熱帯熱マラリア	2 [#]
クロキシン	卵形マラリア	1
合計		48
*全例で両剤併用，#1例がキニーネ注射薬と併用		

疾患でもっとも多いのはマラリアで、熱帯熱マラリアが13例（アーテメター・ルメファントリン合剤7例、キニーネ静注4例、アーテスネート坐薬1名、アーテスネート坐薬とキニーネ静注の併用1例）、三日熱マラリア3例（すべてプリマキン）、四日熱マラリア1例（アーテメター・ルメファントリン合剤）、卵形マラリア3例（クロキシンとプリマキン1例、プリマキンのみ2例）であった。

皮膚リーシュマニア症は、いずれも外国人（シリア、スリランカ）の症例で出身国での感染と考えられた。スチボグルコン酸ナトリウムの局注により治療し、良好な経過を得た。また、肝蛭症のうち1例はインドネシアでの感染と考えられた。

2014年3月31日現在で治療報告書が提出された40例のうち、治療後に病名変更となった4例を除いた36例における薬剤の有効性は、有効または著効35例、不明1例であった。

2) 重篤有害事象

薬剤使用機関から4件の重篤有害事象報告が提出され、うち3件について重篤有害事象と認定し、研究代表者およびデータセンターの所属機関における報告と研究班内での情報共有など必要な手続きを取った。

内訳は、死亡（2件：ピリメタミン＋スルファジアジン；メトロニダゾール）、呼吸不全（1件：キニーネ）でいずれも薬剤との明らかな因果関係はないと判断された。ピリメタミン＋スルファジアジンを使用した症例は、当初の脳生検ではトキソプラズマ症と診断されたが、病理解剖でネグレリアによるアメーバ性髄膜脳炎と診断された。メトロニダゾールが使用された偽膜性腸炎の症例は薬剤使用時にショックを合併していた。また、キニーネが使用され、人工呼吸を要する呼吸不全が発現した熱帯熱マラリア症例は腎不全を合併していた。

3) 薬剤情報の提供

研究班が保管する薬剤の使用法などに関する情報を提供するため、専用ホームページを開設した。また、キニーネ注射薬の使用法などを解説したマラリア診断・治療アルゴリズムを作成し、ホームページ等で公開した（図1）。

D. 考察

疾患別ではマラリアが最も多く、20例に研究班保管薬剤が使用された。とくに脳症や急性腎不全を来した重症マラリアでは、注射薬の使用が望ましいため、本研究班が保管するキニーネ注射薬は我が国におけるマラリア治療において欠かせない薬剤となっている。一方で経口薬のアーテメター・ルメファントリン合剤は、2013年2月に承認販売されたマラロン配合錠や販売後10年を経過して実績のあるメフロキン錠との差異化が難しく、登録症例の選定について分担診療責任者の中でも議論がある。アーテメター・ルメファントリン合剤の原虫消失時間が速い特性を考慮し、重症マラリアの中でも原虫寄生率が比較的低い（2～

5%) 症例について、キニーネ注射薬の代替として使用することが考えられた。アーテスネート坐薬については入手が難しい状況となっており、2014年3月31日現在で研究班に在庫はない。販売元の Acino Pharma AG の担当者と交渉中である。

血液疾患など免疫不全を背景にした中枢神経病変のあるトキソプラズマ疑い症例について薬剤使用機関ではない病院から問い合わせを受けた。病原体または血清診断により確定した症例のみを研究班保管薬剤の対象としているが、それ以外の症例ではトリメトプリム・スルファメトキサゾールが経験的に使用されることも多いと考えられた。診断に関するガイドラインの公表が強く望まれる。ピリメタミンとスルファジアジンは開発企業が決定したため、承認作業が今後進むことが期待される。本研究班によるデータが活用されるよう治療成績の確実な収集が求められている。

偽膜性腸炎(5例)とニューモシスチス肺炎(4例)は熱帯病・寄生虫症でないため対象疾患から外されているが、承認薬が使用できない場合には例外的に研究班の保管する薬剤の使用を認めることとしている。それぞれメトロニダゾール、プリマキンが分担診療責任医師の判断のもと使用された。ニューモシスチス肺炎については、すべて後天性免疫不全症候群の合併症であった。同疾患でのプリマキンの評価について、エイズ治療薬研究班との役割分担が今後の課題と考えられる。

赤痢アメーバ症とトキソプラズマ症は輸入症例が少なく、国内のさまざまな医療機関で診断される。合併症などで薬剤使用機関への転院が困難なこともあり、薬剤使用機関外に研究班保管薬を送付する事例が7件発生した。内訳は、赤痢アメーバ症(3例)、アカントアメーバ角膜炎(2例)、トキソプラズマ症(2例)であった。赤痢アメーバ症の3例については、データセンターの医師がメトロニダゾールを持参し、薬剤使用方法、症例登録手順を主治医に説明するなどして薬剤の適正使用を図った。トキソプラズマ症の1例については、薬剤使用が長期になることから、院内倫理委員会で審査を受けるよう指導し、承認を受けた。

現行の研究計画書にある研究代表者と分担者で薬剤使用の可否を判断するのは倫理面で問題が生じる可能性があるため、薬剤使用機関外で薬

剤を使用する場合は、自施設で速やかに倫理審査を受けることを原則とすることが望ましいと考えられた。

E. 結論

熱帯病・寄生虫症の症例に対して、未承認薬の有効性と安全性を評価する研究を開始した。48症例が登録された。うち36例の有効性について、著効または有効35例、不明1例であった。3例に重篤有害事象を認めたが、薬剤との明らかな因果関係を認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤康幸. 脳マラリア. 日本臨床 26:888-891, 2013
- 2) 加藤康幸. マラリアの臨床. バムサジャーナル 26:36-39, 2014

2. 学会発表

- 1) 古川恵太郎, 早川佳代子, 谷崎隆太郎, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 狩野繁之, 金川修造, 加藤康幸, 大曲貴夫. アーテメター/ルメファントリン合剤投与後に熱帯熱マラリアの再燃を認めた1例. 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013.6)
- 2) 藤川祐子, 増渕雄, 加藤康幸, 鹿児島崇, 山崎善隆. 骨髄に血球貪食像を認めた三日熱マラリアの一例. 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013.6)
- 3) 藤谷好弘, 早川佳代子, 加藤康幸, 竹下望, 忽那賢志, 馬渡桃子, 小林鉄郎, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫. マラリア予防内服終了後に発症した卵形マラリアの2例. 第17回日本渡航医学会学術集会, 新宿, (2013.7)
- 4) 加藤康幸. マラリアの予防内服と臨床. 第24回トラベラーズワクチンフォーラム研修会, 新宿, (2013.9)
- 5) 三木田馨, 前田卓哉, 阪本直也, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 川名明彦, 加藤康幸, 丸山治彦, 大西健児, 味澤篤, 木村幹男. 本邦におけるトキソプラズマ症治療薬の安全性, 効果に対する解析. 第83回日本寄生虫学会大会, 松山,

(2014. 3)

- 6) Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N: A comparison of clinical characteristics and laboratory findings of common fevers acquired by returning travelers: An 8-year report from a large travel clinic in Japan. 2013 ID Week, San Francisco, USA (2013.10)

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

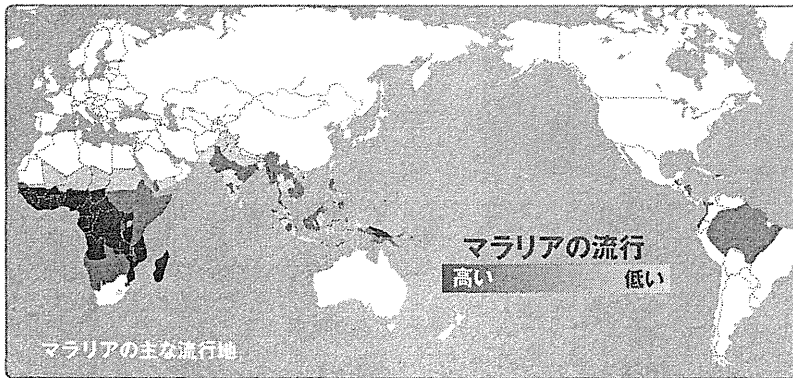
3. その他

なし

マラリア診断・治療アルゴリズム

第3.1版 2014.3.18

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」
研究分担者：加藤康幸・忽那賢志 研究代表者：丸山治彦



[マラリアの主な流行地]

●サハラ砂漠以南のアフリカ、パプアニューギニアが最も感染しやすい

[マラリアの症状]

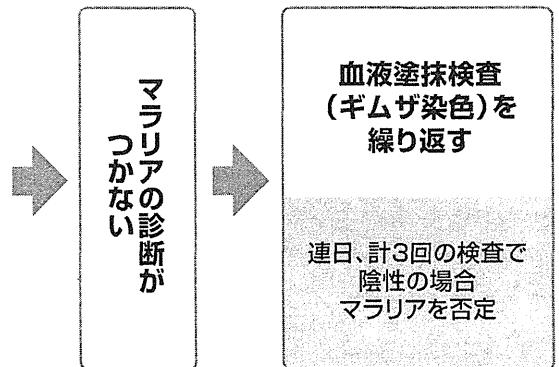
- 発熱(通常39℃以上)、頭痛以外に特徴的な症状なし
- 熱帯熱マラリアでは、第5病日頃から合併症や死亡例
- 重症マラリアでは、意識障害、黄疸、急性腎不全の頻度が高い
- 帰国後3ヶ月(熱帯熱マラリアでは1ヶ月)までは発症リスクが高い

検査・診断・治療

最初に行うべき検査

代表的な発熱疾患の潜伏期	<7日	7-21日	>21日
	感染症下痢症、インフルエンザ、デング熱、リケッチア症	マラリア、腸チフス・パラチフス、レプトスピラ症、ウイルス性出血熱	マラリア、急性ウイルス性肝炎

血算	血小板減少は感度が高い
生化学	腎機能、肝機能など
血液培養	腸チフス・パラチフスを鑑別
検尿	血尿・蛋白尿はレプトスピラ症で感度が高い
胸部X線	呼吸器症状がある場合、肺炎を鑑別
血液塗抹標本(ギムザ染色)	薄層塗抹標本で良い



↓ [ギムザ染色検査の方法]

1

スライドの端寄りに1滴(約5~10μl)の血液を落とす

2

約45°の角度で引きガラスをスライドグラスに当て、血液が両端まで行き渡ったら対側に向かって素早く引く

3

よく乾燥させる

4

アルコールで2分間、固定する

5

染色液でまんべんなく10分間、染色する

ギムザ液1・緩衝液9の比率で染色液を作成する。緩衝液はpH7.2のものを用いる。

6

塗抹の薄いところを観察に適している

原虫寄生率の算出法

- 赤血球が均一な視野を探す
- グリッド内の赤血球数を数える
- 2つのカウンターを使って、グリッド内の感染赤血球と視野数を数える

例 1視野当たり300個の赤血球
10視野で30個の感染赤血球

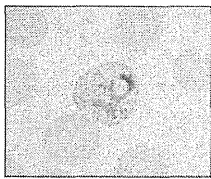
$$\frac{30}{300 \times 10} \times 100 = 1\%$$

顕微鏡像(倍率100×10)

マラリアの診断

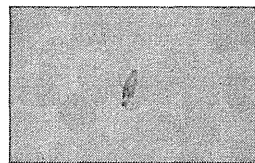
非熱帯熱マラリア

三日熱・卵形



- 感染赤血球が大きい
- 環状体以外の形態も観察される

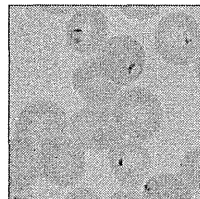
四日熱・knowlesi



- 感染赤血球の大きさが非感染赤血球と同じ
- 環状体以外の形態も観察される

熱帯熱マラリア

原則として入院治療。原虫種がわからない場合は、熱帯熱マラリアとして対応



- 感染赤血球の大きさが非感染赤血球と同じ
- 環状体のみが観察される

重症マラリアの徴候

- 意識障害→低血糖の有無を確認
- 黄疸 ● 急性腎不全
- 代謝性アシドーシス ● DIC
- 肺水腫
- 貧血 (Hb<8g/dL)
- 低血糖
- ショック→まれなので菌血症の合併を想定
- 原虫寄生率>2%

マラリアの治療

徴候なし

黄疸・原虫寄生率 2~5%のみ

重症マラリアの徴候がない場合

- [a] マラロン配合錠
○1日1回4錠 3日間内服(食後が望ましい)
- [b] メフロキン錠
○825mg~1,650mg(15~25mg/kg)
1~2回に分けて内服
- [c] 塩酸キニーネ末
○1.5~1.8g 分3 + ドキシサイクリン200mg分2
(またはクリンダマイシン 900mg 分3) 7日間

重症マラリアの徴候のうち、「黄疸」または「原虫寄生率>2%以上(ただし5%未満)」のみ当てはまる場合

- リアメット錠(未承認)
アーテメター・ルメファントリン合剤
○1日2回4錠 3日間内服(食後が望ましい)
※患者紹介が難しい場合、専門家に相談

重症マラリアの徴候がある場合

- キニーネ注(未承認)
熱帯病治療薬研究班薬剤使用機関に紹介
※患者紹介が難しい場合、専門家に相談

非熱帯熱マラリア

三日熱・卵形

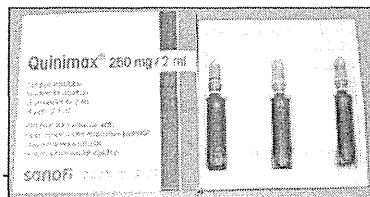
- [a] マラロン配合錠
○1日1回4錠 3日間内服(食後が望ましい)
- [b] メフロキン錠
○825mg~1,650mg(15mg/kg)
1~2回に分けて内服
※外来治療の場合、帰宅させる前に内服後1時間嘔吐がないか観察
- [c] 塩酸キニーネ末
○1.5~1.8g 分3 + ドキシサイクリン200mg分2
(またはクリンダマイシン 900mg 分3) 7日間

- プリマキン(未承認)
根治療法のため、熱帯病治療薬研究班薬剤使用機関に紹介

非熱帯熱マラリア

四日熱・knowlesi

- [a] マラロン配合錠
○1日1回4錠 3日間内服(食後が望ましい)
- [b] メフロキン錠
○825mg~1,650mg(15mg/kg)
1~2回に分けて内服
※外来治療の場合、帰宅させる前に内服後1時間嘔吐がないか観察
- [c] 塩酸キニーネ末
○1.5~1.8g 分3 + ドキシサイクリン200mg分2
(またはクリンダマイシン 900mg 分3) 7日間



キニーネ注(キニマックス®)の使用法

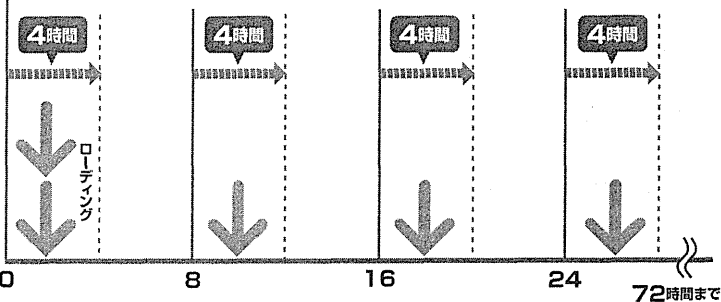
16mg/kg(ローディング)を 5%ブドウ糖液500mL に溶解し、4時間かけて点滴。以後 8mg/kg 8時間毎に72時間まで使用

患者が12時間以内にキニーネまたはメフロキンを投与されている場合

ローディングは行わずに 8mg/kg で開始、以後同量を8時間毎に72時間まで使用

72時間以降 改善がみられ経口摂取可能であれば、経口抗マラリア薬に変更

▶▶▶ 血液塗抹検査により原虫寄生率を確認(12~24時間毎に原虫消失まで)



国内未承認薬の有効性と安全性の検討および適切な情報提供

研究分担者 木村 幹男

結核予防会新山手病院診療技術部長

研究要旨 国内未承認薬であるアーテスネート坐薬を使用したマラリア患者 23 例につき、治療報告書を元に有効性と安全性を検討した。殆どの症例で他の抗マラリア薬との併用が行われていたが、初期治療として本薬剤を数日間単独使用して、その効果を評価できた症例が 6 例みられた。6 例のうちの 4 例は重症マラリアの基準を満たしたが、それらを含めてアーテスネート坐薬の有効性が認められた。副作用として報告された項目、特に肝機能障害についてはマラリア自体によると考えられた。本薬剤の使用基準をより明確にする必要はあるが、使用価値がある薬剤で、我が国でも承認薬となれば有益と思われる。

A. 研究目的

重症マラリアは多くの場合、熱帯熱マラリアで生じるが、原則として非経口的抗マラリア薬、特に注射薬の投与が勧められている。この様な注射薬として歴史的にキニーネが使われてきており、我が国でも本研究班が導入して多くの症例に使用され、救命に役立ってきた。しかし最近では、中国で 2,000 年の歴史を有するアーテミスニン(チンハオス)およびその誘導体、すなわちアーテミスニン系薬、なかでもアーテスネート注射薬の評価が高まっており、実際に流行地での比較試験でキニーネ注射薬よりも優れた効果が示されている。

ただし、アーテスネート注射薬は中国製であるために GPM 基準を満たしていないことが問題で、欧米先進国でも輸入マラリアに対しての使用が躊躇されてきた。しかし最近では欧米でも徐々に使用例が増え、特に重症度の高い症例の治療で優れた効果がみられ、一方副作用について特別な懸念はないと見做されるようになった。そして最近、世界保健機関(WHO)は中国製のアーテスネート注射薬に対して“Prequalification”としての品質保証を与え、欧米の輸入マラリア治療ガイドラインにおいても重症マラリアの第一選択治療薬に選ばれている。またランダム化試験ではないが、英国での輸入マラリアでの致死率、ICU 搬送率、

原虫消失率において、アーテスネート注射薬はキニーネ注射薬より優れていることが示された。

本研究班では 1999 年からアーテスネート坐薬を導入しており、その使用例が集まりつつある。アーテミスニン系薬の重要な薬剤は 1) アーテミスニン、2) アーテスネート、3) アーテメター、4) ジヒドロアーテミスニンであり、4) は 2) および 3) の活性代謝物でもある。これら 4 種類の全てにつき、経口薬と坐薬の両者があるが、坐薬での臨床データとしてはアーテスネートが最も多い。また、初めの 24 時間での原虫消失率でみると、アーテスネート坐薬はアーテメター筋注やキニーネ静注に比べて優れていることが示されている。

本研究班での薬剤使用は対照群を置いた臨床研究ではなく、薬剤使用報告書の記載も厳密には規定されていない。したがって、データの解釈には限界もあるが、今回アーテスネート坐薬使用例を解析して有効性と安全性の検討を試み、我が国での今後の治療に役立てることを目指した。

B. 研究方法

薬剤

アーテスネート坐薬はスイス Mepha 社の製造で(商品名 Plasmotrim Rectocaps)、1 個が 50 mg(小児用)あるいは 200 mg(成人用)を含む。これを平成 25 年 3 月までは東京大学医科学研究所、その

後は国立国際医療研究センターの研究分担者がスイス Mepha 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あるいは国立国際医療研究センターに保管した。そして、薬剤使用機関からの配付要請に応じて必要最小限度の供給を行なった。

症例

本薬剤の使用や用法・用量の選択は、原則として主治医により行われた。ただし、本研究班の研究者や協力者に相談があったときには、主治医に治療に関するアドバイスをこなっている。今回、2003～2013 年にアーテスネート坐薬を使用したマラリア症例で、治療報告書が提出されたものを解析対象とした。

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行なった。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。治療報告書の記載が不明確な場合、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。

重症マラリアの基準

重症マラリアの基準としては 2007 年に発行された英国マラリア治療ガイドラインに則り、意識障害あるいは痙攣、腎不全(乏尿 <0.4 mL/kg/時、あるいは血清クレアチニン >3 mg/dL)、代謝性アシドーシス(pH <7.3)、低血糖(<40 mg/dL)、肺水腫あるいは ARDS、重症貧血(Hb <8.0 g/dL)、自然出血/DIC(血小板数 $<3\times 10^4/\mu\text{L}$)、ショック(血圧 $<90/60$)、ヘモグロビン尿(G6PD 欠損なし)、黄疸(T-Bili >3.0 mg/dL)、高原虫血症(non-immune では赤血球感染率 $>2\%$ あるいは $10\times 10^4/\mu\text{L}$ 以上、semi-immune では赤血球感染率 $>5\%$ あるいは $25\times 10^4/\mu\text{L}$ 以上)のいずれかを生じた場合とした。

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、当時の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、国内未承認薬使用に

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)が自らの倫理審査委員会から承認を取得した。

一般に、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

属性、疾患

計 23 例の症例が解析対象となったが、そのうち日本国籍は 17 例、外国国籍が 6 例であり、外国籍としてはセネガル、オーストラリア、ガーナ、インドネシア、ナイジェリア、ザンビアが各 1 例ずつであった(表 1)。平均年齢(範囲)は全体では 39.4 歳(8～78)で、日本人では 44.0 歳(20～78)であった。性別は全体では男性 17 例(73.9%)、女性 6 例(26.1%)で、日本人では男性 11 例(64.7%)、女性 6 例(35.3%)で、平均体重は全体では 63.7kg(n=21)で、日本人では 63.2 kg(n=16)であった。マラリア原虫種は全体で熱帯熱マラリア 20 例(87.0%)、三日熱マラリア 3 例(13.0%)、日本人で熱帯熱マラリア 15 例(88.2%)、三日熱マラリア 2 例(11.8%)、であった。感染地としては熱帯熱マラリアでアフリカが 17 例(85.0%)、インドネシアが 3 例(15.0%)、三日熱マラリアでは、パプアニューギニア、“東南アジア”、ニジェールが各 1 例ずつであった。

薬剤使用

アーテスネート坐薬の用法・用量については、単回使用例、複数回使用例など様々なケースが見られた(表 1)。

23 例中 22 例で他薬剤との併用が行われ、併用薬としてはメフロキンが 14 例、キニーネ注射薬が 5 例、アーテメター・ルメファントリン合剤が 4 例、キニーネ経口薬、アトバコン・プログアニル合剤、ドキシサイクリン、アーテスネート注射薬が各 1 例であった(複数の併用例あり)。

薬剤の副作用

副作用あるいはその可能性は 5 例で報告され、

全て日本人であった。これらの中で4例に肝機能障害が記載されていた。また、29歳日本人女性患者では、治療終了後に“黒水熱”と思われる状態が発生したと記載されている。

薬剤の効果

既述の如く、本薬剤は殆どの場合に併用で用いられ、単独で用いられたのは三日熱マラリア1例に過ぎなかった。今回、最終的には併用であるが、初めの数日間はアーテスネート坐薬の単独使用で、その間の治療効果を評価できる例を選び出したが、それらは6例であり、内訳は熱帯熱マラリア5例、三日熱マラリア1例であった。熱帯熱マラリア症例の中で重症マラリアの基準を満たしたのは4例であり、それらの治療経過を下記に述べるが、転帰については全例で“完治”であった。

49歳の日本人男性はリベリアで熱帯熱マラリアに感染し、Hb 7.7の貧血を生じた。本薬剤による治療を開始し、第3治療病日には解熱し、第4治療病日には無性マラリア原虫は陰性化した。そして、第6治療病日に後療法としてメフロキンが投与された。

43歳の日本人男性はナイジェリアで熱帯熱マラリアに罹患し、高原虫血症(赤血球感染率3.5%)を生じた。本薬剤による治療を開始し、第3治療病日には解熱および原虫陰性化が見られている。そして、第4治療病日に後療法としてメフロキンが投与された。

56歳の日本人男性はスーダンで熱帯熱マラリアに罹患し、意識障害、高原虫血症(赤血球感染率5.0%)、血小板減少($1.4 \times 10^4/\mu\text{L}$)、腎不全(血清Cr 3.0 mg/dL)、T-bili 3.3 mg/dLなど複数の重症マラリア項目が見られた。本薬剤による治療を開始し、第4治療病日には解熱と原虫陰性化が見られたが、腎不全のために2回血液浄化療法を行い、第12治療病日に後療法としてメフロキンが投与された。

34歳の日本人女性はマダガスカルで熱帯熱マラリアに感染し、意識障害、高原虫血症(赤血球感染率12.3%)、血小板減少($1.8 \times 10^4/\mu\text{L}$)、T-Bili 6.1 mg/dLなど、複数の重症マラリア項目を示した。本薬剤による治療を開始し、投与最終日の第4治療病日には赤血球感染率0.08%に改善し、第5治療病日に後療法としてメフロキンが投与された。

他に、重症マラリアに分類されない熱帯熱マラリア1例(年齢不詳のナイジェリア人男性で、ナイジェリアで感染)では、本薬剤による治療が開始され、第4治療病日には解熱と原虫陰性化が見られ、第5治療病日にメフロキンが投与され、転帰は“完治”であった。また、三日熱マラリア1例(31歳のオーストラリア人男性で、パプアニューギニアで感染し、日本で発病)では本薬剤による治療が開始され、速やかに解熱したが、原虫消失が見られなかったとして(詳細不明)、第6治療病日にメフロキンが投与された。オーストラリアに帰ったためか、転帰の確認はできなかった。

D. 考察

本研究班の前身は1980年に発足したが、初期の頃は特に抗マラリア薬に焦点を絞り、重症マラリアの治療薬としてキニーネ注射薬を導入し、多くの症例で救命に貢献してきた。そして1999年以降にはアーテスネート坐薬も導入し、重症マラリアにおける第二選択薬として位置づけてきた。

アーテスネート坐薬のデータはタイやミャンマーの成人において出されている。1回200 mgを約3日間にわたって投与したものが多く、総量として1,200 mg~1,600 mgで、その後にメフロキン総量1,250 mgを用いていたが、根治率として89~96%と報告されている。その後南米(エクアドル)、アフリカ(ケニア、ガボン)などにおいて小児も含めて臨床試験が行われている。

WHOは本薬剤に対して、流行地での重症あるいは重症が疑われるマラリアで、キニーネやアーテスネートの注射薬がすぐには使用可能でない場合に、合併症の進展や死亡を防ぐ目的で緊急避難的に使用することを推奨している。その場合には10 mg/kg(ときに20 mg/kg)の高用量が用いられており、その効果が評価されている。

今回経過を示した重症マラリア4例のうち、2例は重症度の高い症例であったが、両者ともにアーテスネート坐薬が初期治療薬として効果的であったと思われる。他の2例は貧血あるいは高原虫血症で重症マラリアに分類されたが、重症度は低い方であった。他の重症マラリア症例ではほぼ同時期に他剤が投与されているので、本薬剤の効果を判定することはできなかった。

副作用としては悪心・嘔吐、食欲不振などの自覚症状とともに肝機能障害が複数例で報告された。しかし、肝機能障害はマラリア自体でも生じうるもので、有効な治療開始後にも悪化することはよく見られる。また、副作用としても他剤によるものを否定できない。

29歳日本国籍の女性はガーナで熱帯熱マラリアに感染し、第1治療病日にアテスネート坐薬400mgを1回、キニーネ注射薬375mgを1回、第2～4治療病日にアテメター・ルメファンリン合剤を計24錠投与され、マラリアは治癒した。しかし、服薬終了6日後にヘモグロビン尿、溶血性貧血、肝障害、腎障害を生じ、いわゆる“黒水熱”と思われる状態となり、直接クームス試験が陽性を示した。最近、ヨーロッパにおける輸入重症マラリアで治療後に“delayed hemolysis”を生ずる症例が問題となっており、それらはアテスネートの単独あるいは併用使用例であった。現在までに“delayed hemolysis”による死亡例は報告されていないが、腎障害などを生ずる可能性があり、注意すべきものである。本症例が“delayed hemolysis”であるかどうかは、詳細な検討が必要である。

本薬剤は坐薬のためか、個人間での薬物動態パラメータに比較的大きなばらつきを生じるが、吸収が不良な個人においてもマラリア原虫殺滅効果があると報告されている。そして、心伝導障害のためにキニーネ注射薬を使用できない症例や、キニーネ注射薬がすぐには入手可能でない場合、重症マラリアでも比較的重症度が低い場合などに使用価値があると思われる。

我が国での使用基準をより明確にすべく、さらなる症例の解析を行なうことが望まれるが、我が国でも承認薬となれば大変有益と思われる。

E. 結論

アテスネート坐薬の使用基準をより明確にする必要があるが、使用価値があると思われ、我が国でも承認薬となれば大変有益と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木村幹男, 清水少一: 第13回国際旅行医学会議におけるトピックス (1) -マラリア-. モダンフィジシャン 33:1455-1457, 2013
- 2) 清水少一, 木村幹男: 第13回国際旅行医学会議におけるトピックス (2) -マラリアを除く感染症-. モダンフィジシャン 33:1587-1589, 2013
- 3) 木村幹男, 丸山治彦. 67. 抗原虫薬・抗蠕虫薬. 治療薬ハンドブック 2014. じほう, p1383 抗蠕虫薬., 2014.
- 4) Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H, Kimura M. Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. Parasitol Int 62:497-501, 2013.
- 5) Kimura M, Fujii T, Carroll B. Prioritising immunisations for travel: International and Japanese perspectives. Travel Med Infect Dis (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.11.007>.

2. 学会発表

- 1) Shimizu S, Kikuchi T, Koga M, Maruyama H, Kimura M. Primaquine use as the anti-malarial relapse drug in Japan – Possible relevance of body weight-adjusted doses to the drug efficacy. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine. Maastricht, 2013 (May).
- 2) 木村幹男, 古賀道子, 菊地 正, 清水少一, 三浦聡之, 丸山治彦. 熱帯病治療薬研究班(略称)の3年間(平成22～24年度). 第62回日本感染症学会東日本学術集会/第60回日本化学療法学会東日本支部総会・合同大会, 東京 2013年(10～11月)

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

表 1. アーテスネート坐薬の使用症例

患者		マラリア				治療			
性 / 年齢	体重 (kg)	国籍	種別	感染地	重症化を示す合併症(治療開始後の所見も含む)	本薬剤の用法・用量 (治療病日)	他の抗マラリア薬	副作用	転帰
男/22	60	日本	Pf	ケニア	総ビリルビン 7.1 (直接 0.3, 間接 6.8)	計 6 回投与(day 2 以降)	キニーネ注射薬 1 回 500 mg を 3 回→メフロキン塩基計 1,250 mg (day 1)	悪心/嘔吐、肝機能障害	完治
女/20	55	日本	Pf	ガーナ	意識障害, 原虫数 25×10^4 、MRI で脳マラリア, 認知機能低下, 筋力低下, 血小板 PLT 1.2×10^4	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~5)	メフロキン塩基計 1,250 mg (day 1 より開始)	無	完治
男/49	68	日本	Pf	リベリア	Hb 7.7	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~5)	メフロキン 計 1,500 mg(day 6)	無	完治
男/33	80	日本	Pf	南スーダンまたはザンビア	赤血球感染率 4.8%, 血小板 1.5×10^4 , 総ビリルビン 3.6	800 mg を 1 回(day 1)	アーテメター/ルメファントリン合剤計 24 錠 (day 1~3)	無	完治
男/53	76	日本	Pf	マラウイ	言語障害, 歩行不安定, 原虫数 73×10^4 , 血小板 0.8×10^4 , 総ビリルビン 11.0 (直接 8.9), 血清 Cr 10.6	200 mg を 1 回(day 1)	アーテスネート注射薬(国内未承認)を計 5 回 (総量 360 mg、day 1~4)、アーテメター/ルメファントリン合剤計 24 錠 (day 5~7)	無	完治
女/35	50	日本	Pf	ブルキナファソ	赤血球感染率 9%, 血小板 1.6×10^4	400 mg/日(day 5) →200 mg/日(day 6~9)	メフロキン塩基計 1,250 mg (day 1~2)	悪心、肝機能障害	完治
女/29	54	日本	Pf	ガーナ	赤血球感染率 12.1%, 総ビリルビン 5.8 (直接 4.2)	400 mg を 1 回(day 1)	キニーネ注射薬 375 mg を 1 回 (day 1)、アーテメター/ルメファントリン合剤計 24 錠(day 2~4)	不明(ただし、後日黒水熱の発生?、肝障害、腎障害)	完治
男/08	26	セネガル	Pf	セネガル	特別な記載なし	200 mg/日(day 3) →100 mg/日(day 4~7)	メフロキン塩基計 750 mg (day 1~2)	無	完治
男/31	ND	オーストラリア	Pv	バプアニューギニア	特別な記載なし	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~5)	メフロキン塩基計 1,500 mg (day 6~8)	無	未確認
男/40	76	ガーナ	Pf	ガーナ	特別な記載なし	600 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~4)	メフロキン塩基計 2,000 mg (day 1)	無	完治
男/23	69	日本	Pv	東南アジア	赤血球感染率 2%	400 mg/日(day 2) →200 mg/日(day 3~6)	メフロキン塩基計 1,500 mg (day 1)	食欲不振、肝機能障害	全治
男/46	72	インドネシア	Pf	インドネシア	赤血球感染率 4%, 血小板 2.8×10^4 , 総ビリルビン 4.2	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~6)	ドキシサイクリン 200 mg/日 (day 2~8)	無	全治
男/20	55	日本	Pf	インドネシア	総ビリルビン 8.3	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~5)	メフロキン塩基計 1,250 mg (day 1~2)	嘔吐	完治