

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	再燃後の治療
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	再燃後の治療
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/ タンザニア	著効	全治	無	再燃後の治療

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

の殆どはボランティア活動で同時期に滞在した症例であった。有効性については、以下の2例を除いて再治療を必要としなかった。タイでの感染例では、本薬剤による急性期治療の後にプリマキン塩基 15 mg/日・14 日間を投与したが (No. 1)、再発したので、本薬剤による再度の急性期治療の後、根治療法としてプリマキン塩基 30 mg/日・14 日間を投与したが (No. 2)、その後の再発は見られなかった。パプアニューギニアでの感染例では、本薬剤による急性期治療の後にプリマキン塩基 30 mg/日・14 日間を投与したが (No. 6)、再発したので、本薬剤による再度の急性期治療の後、根治療法としてプリマキン塩基 30 mg/日・28 日間を投与したが (No. 7)、その後の再発は見られなかった。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。

小児の熱帯熱マラリア

1 歳 5 ヶ月の女兒 (体重 8.8 kg) 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、効果は「有効」、予後は「全治」、副作用は「無」と判定された。また、2 歳 0 ヶ月の日本国籍女兒 (女兒 12.5 kg) 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、効果は「著効」、予後は「全治」、副作用は「無」と判定された。

D. 考察

本研究は正式の臨床試験ではなく、そのための限界も考慮する必要があるが、平成 17 年度の研究に引き続き、合併症のない熱帯熱マラリアの治療におけるアトバコン・プログアニル合剤は、有効性に優れていると思われた。また、今回初めて三日熱/卵形マラリアも対象としたが、本薬剤をそれらの急性期治療に用いた場合の有効性も示された。三日熱/卵形マラリアで 2 例の再発がみられたが、これは本薬剤よりも根治療法薬としてのプリマキンの問題であり、実際に、再発後の根治療法ではプリマキンの増量を行なった結果、その後の再発はみられなかった。これらのマラリアでは、再発の元となる休眠原虫が肝臓に形成されるが、本薬剤はそれらの殺滅作用を有しないとされており、薬剤耐性とはみなされていない。副作用として、熱帯熱マラリアの 1 例で肝機能障害、白血球減少、

表 2. 成人の三日熱/卵形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	23/女	68	米国	無	タイ	著効	再発	無	
2	23/女	68	米国	無	タイ	著効	全治	無	No. 1 の再治療
3	30/女	63	南アフリカ	不明	P. N. G.	著効	全治	無	
4	62/男	61	日本	無	P. N. G.	著効	全治	無	
5	22/女	66	米国	無	P. N. G.	有効	全治	無	
6	25/男	ND	英国	無	P. N. G.	著効	再発	無	
7	25/男	ND	英国	無	P. N. G.	著効	全治	無	No. 6 の再治療
8	24/男	72	米国	無	P. N. G.	有効	全治	無	
9	26/男	72	英国	無	P. N. G.	有効	全治	無	
10	22/女	54	日本	無	ホンジュラス	著効	全治	無	
11	45/男	80	マダガスカル	不明	マダガスカル	著効	不明	有	
12	21/男	ND	日本	無	ウガンダ	著効	全治	無	卵形マラリア

備考：無記載は三日熱マラリア、P. N. G.：パプアニューギニア、ND：記載なし

血小板減少が報告されたが、これらはいずれもマラリア自体、特に熱帯熱マラリアでは高頻度に起こり得るもので、薬剤自体によるとは決められない。

合併症のない熱帯熱マラリアでアトバコン・プログアニル合剤を用いた治療については、タイ、フィリピン、ブラジル、サハラ以南アフリカなどで、semi-immune の患者において優れた効果と安全性が報告されている。副作用については消化器症状、頭痛その他があるものの、いずれも軽度であったとされている。また最近では、non-immune での合併症のない熱帯熱マラリアを対象とした治療データが出された。フランスではアトバコン・プログアニル合剤(n = 25)とハロファントリン(n = 23)とのランダム化試験が行われたが、両群ともに全例が治癒に至っている。ただし、アトバコン・プログアニル合剤治療群の方が原虫消失期間は長く、また副作用、特に消化器症状が多くみられたが、これらは全て軽度であった。デンマークからは50例(約半数はアフリカ人であるが、その殆どが non-immune)の治療結果が報告されたが、全例治癒に至り、特別な副作用はみられなかった。さらに、フランスの別の報告では112例が治療を受けたが、やはり全例が治癒し、ときに軽度の消化器症状がみられたのみとの結果であった。

アトバコン・プログアニル合剤による治療は概ね忍容性に優れ、副作用が少ないとされている。多くの文献をレビューした結果によると、成人を対象とした治療における本薬剤の副作用として、腹痛(17%)、悪心(12%)、嘔吐(12%)、頭痛(10%)、下痢(8%)、食思不振(5%)、眩暈(5%)などがみられ、精神神経系副作用の出現は少なかった。治療データのみならず、non-immune 旅行者でのマラリア予防を対象としたランダム化、二重盲験試験でも、本薬剤ではメフロキンと比べて精神神経系副作用が少ないことが示されている。本研究でも、アトバコン・プログアニル合剤では不眠、悪夢、眩暈などの精神神経系副作用はみられなかった。肝酵素上昇については、タイ、ザンビアでの研究において一過性で特に問題となるものではなかったと述べられている。ただし、本薬剤による予防内服を行なった1例でALT(～700)、AST(～200)、総ビリルビン(黄疸を伴う)の上昇を示す肝障害が報告されている。さらに、やはり単発例であるが、水疱型多形紅斑やステイヴンス-ジョンソン症候群の報告もある。しかし、世界全体における本薬剤の使用頻度からすると、これらは極めて稀な例と思われる。

小児の熱帯熱マラリアでは脳症、重症貧血、低血糖などを生じやすく、しかも経口薬の服用が難しいことが多い。したがって、効果が高く、

忍容性の高い抗マラリア薬が重要となる。本薬剤による non-immune 小児の治療データは十分とは言えないが、一般に有効で安全性が高いと考えられている。実際に、米国疾病管理予防センター（CDC）ではガボンにおけるデータに基づき、体重 5 kg 以上の小児を本薬剤による治療の対象に含めるようになった。我々は平成 17 年度研究報告で小児 3 例を解析対象に含めたが、今回、さらに小児 2 例についても本薬剤の有用性が示された。

一時、サハラ以南アフリカで感染し、治療において本薬剤に対する耐性が明らかになった症例の報告が続き、本薬剤の“寿命”についての懸念が出された。これらの症例から得られた熱帯熱マラリア原虫では、アトバコン耐性に関与するとされるチトクローム b 遺伝子の変異、すなわち Tyr268Asn あるいは Tyr268Ser のいずれかが検出されていた。しかしその後、コドン 268 の変異を有しない治療失敗例も報告され、薬剤耐性の機序は完全には解明されているとは言えない。実際、ヨーロッパの輸入感染症ネットワークが多数の熱帯熱マラリア原虫株を用いて耐性遺伝子の検索を行ない、504 株中 1 株のみに Tyr268Ser が検出されたが、アトバコン・プログアニル合剤による治療失敗例は、この 1 例の他に 4 例見られている。ただし、その後治療失敗例を問題とする報告はないことから、必ずしも耐性が進行しつつあるとは言えないと考えられる。

最近、本薬剤を投与した時の血漿中アトバコン濃度は低いながらも長期間、おそらくプログアニルとその代謝体であるシクログアニルが消失してからも続くことが示された。このような薬物動態学的特徴から、将来、本薬剤に耐性の熱帯熱マラリア原虫が出現することを懸念する向きもあり、今後の注意が必要である。

本薬剤は欧米においてはマラリアの治療のみならず、予防においても有効性と安全性の両面で高い評価が得られている。我々が平成 17 年度および今回の研究報告で示したデータからすると、我が国においても本薬剤が治療および予防を対象として国内承認されることが、国際化の時代に国民の健康を守ることに大きく

寄与すると思われる。

E. 結論

平成 17 年の研究報告に引き、成人の熱帯熱マラリア治療におけるアトバコン・プログアニル合剤は有効性に優れ、安全性にも特別な問題はないと思われた。また、今回初めて三日熱/卵形マラリア症例も解析対象としたが、同様な結論であった。さらに、小児 2 例においても本薬剤は有効かつ安全と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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, 名和行文. 「抗原虫薬・抗蠕虫薬」治療薬ハンドブック 2011. (株)じほう, 2011 年, p1309-1313.

2. 学会発表

- ・ 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).
- ・ 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. 日本人渡航者の性別・年代別渡航前準備の現状と課題. 第 14 回日本渡航医学会学術集会, 奈良, 2010 年 (10 月).

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

国内における最適なマラリアの診断および治療体制の確立」に関する研究

研究分担者 春木 宏介 獨協医科大学越谷病院教授

研究要旨 マラリアの診断に用いられるイムノクロマトキットを用いた全国的な評価を行った。その結果感度、特異度とも非常に優れた結果が示された。一方熱帯熱マラリアの重症度判定に敗血症マーカーであるプロカルシトニンについても検討した。

A. 研究目的

マラリアにおける特に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。本研究はマラリア診断におけるイムノクロマト法の有用性を検討すると同時にその重症度判定に敗血症マーカーとして確立されているプロカルシトニンを測定し検討することが目的である。

B. 研究方法

研究班に参加し治療薬を保管している 23 施設にマラリア診断キット エンテベ マラリアカセット (Laboratorium Hepatika 社) Malaria Ag P/Pan および Malaria Ag (Standard Diagnostics 社) を配布し、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。Malaria Ag キットはマラリアの病状と一致するため、マラリアの診断で治療が開始された場合、治療開始後 24, 48, 72, 120 時間後に検査を行った。プロカルシトニン測定はエクルーシス試薬ブラムス PCT を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

患者の匿名性を保つため使用報告書への患者情報は最低限とし個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

1 年間で 8 施設より使用報告が送られた。表 1 に示すように聖路加国際病院が最も多く 10 例、ついで大阪市立医療センター 5 例、他施設は 2-1 例の報告で合計 24 例であった。陽性例 13 例はすべてギムザ染色あるいは PCR でマラリアと診断されており内訳は熱帯熱マラリア 7 例、三日熱マラリア 5 例であった。陽性一致率、陰性一致率ともに 100% となり感度特異度ともに良好であった。治療としてはキニーネが最も多く 5 例、ついでキニーネ とドキシサイクリンの併用が 3 例、そしてコアーテム、クロロキン、プラスモトリム座薬、メフロキンとプリマキン、それにキニーネとプラスモトリム座薬の併用がそれぞれ 1 例ずつであった (表 2)。転機は死亡したキニーネとプラスモトリム座薬の併用例以外はすべて治癒した。プロカルシトニンを測定し得た重症マラリア例を経験した。この症例は多くの課題を認識する上で重要と考えられるため提示する。

症例：75 歳男性

生来健康、2011 年 1 月 20 日より 2 月 6 日まで西アフリカ、ナイジェリア、ベナン、トーゴ等 7 カ国を旅行した。旅行前にはマラリアの予防内服について旅行会社に問い合わせをしたがする必要はないとの返答を受けていた。2 月 6 日帰国し同 18 日より食欲不振、悪寒が出現した。20 日には下痢、38℃ の発熱を認め近医受診した。胃腸炎の診断で帰宅、熱は 40℃ まで上昇した。23 日

には全身状態悪化したため再度近医受診、意識レベル低下のため獨協医科大学病院 ICU に搬送された。到着時意識なく気管内挿管となり輸液開始された。黄疸、貧血を認め体温 40℃、心拍数 106/分、呼吸数 28/分で血圧低下を認めたためカテコラミン開始となった。黄疸、肝機能障害、腎機能障害を認め血小板も減少していた。プロカルシトニンは 21.53ng/ml と上昇していた(基準値 0.05ng/ml 以下)。ギムザ染色の血液像にてマラリア原虫感染赤血球を 12% 認めた(図 1)。イムノクロマトキット(エンテベ マラリアカセット、Malaria Ag P/Pan および Malaria Ag)において熱帯熱 マラリアが強く疑われた。経過を図 2 に示すがキニーネおよびプラスモトリム座薬開始後 48 時間でマラリア原虫は焼失したが全身状態悪化し多臓器不全のため 3 月 2 日永眠された。

D. 考察

マラリアの報告数が減少しているためキット使用報告数は年間 8 施設より 24 例、陽性数 13 例と少なかった。しかしながら熱帯熱マラリアの診断における陽性一致率、陰性一致率ともに 100% と良好でこれらのキットの有用性が証明された。輸入症例では熱帯熱マラリアが 7 例、三日熱マラリアが 5 例と熱帯熱が有意であった。また治療についてはキニーネが最も多くコアーテムは海外で投与された例であり経口薬による治療が少ないことが特徴的であった。予後についてはほとんどの例で治癒という良好な結果であったが 1 例については不幸な転機をとった。本研究では敗血症マーカーである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検討予定であった。当初予定していた動物実施にはまだ未実施であるがこの死亡例で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。原虫が減少するにつれ低下傾向を示し治療開始後 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。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機をとるとされているが測定数が多くないため今後、さらなる検討が必要と考えられる。今回の症例ではいくつかの問題点が浮かび上がった。まず渡航医学的観点からみた場合、患者本人があマラリア予防内服に言及したにもかかわらず旅行会社がその必要性を否定したことである。西アフリカはマラリアの流行地であり、予防内服なしの場合罹患率が高いことが知られている。今後旅行者へのさらなる知識の普及が必要と考えられた。また熱帯医学的な課題としては一般の医師への知識の普及とイムノクロマトキットの普及についての問題がある。一般医療機関にイムノクロマトキットが普及していれば今回の症例のように診断が遅れさらに治療開始時間も遅れ不幸な転機をとってしまったことが防げた可能性がある。キットの体外診断薬としての認可が望まれる。今回マラリアの診断後、速やかに薬剤の提供ができたことは本研究班の成果ではあったが予防と診断については課題が残ったと考えられる。

E. 結論

イムノクロマト法はマラリア診断にとって有用であることが確認された。今後体外診断薬として認可されることが強く望まれる。プロカルシトニンはマラリアの重症度、予後判定および治療の評価に用いられる可能性があり、今後動物実験等で評価を行っていく必要があると思われた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

医療機関	陽性	陰性	陽性一致率	陰性一致率
大阪市立総合医療センター	5	0	100	ND
仙台市立病院	1	1	100	100
長崎大学熱帯医学研究所	0	1	ND	100
聖路加国際病院	3	7	100	100
奈良県立医科大学付属病院	1	1	100	100
市立札幌病院	1	1	100	100
琉球大学付属病院	0	1	ND	100
獨協医科大学病院	1	0	100	ND
合計	13	11		

表1 各機関からの報告数

治療薬	症例	治癒	死亡
キニーネ	5	5	0
キニーネ ドキシサイクリン	3	3	0
コアーテム	1	1	0
クロロキン	1	1	0
プラスモトリム座薬	1	1	0
メフロキン プリマキン	1	1	0
キニーネ プラスモトリム座薬	1	0	1
合計	13	12	1

表2 マラリア患者の治療薬剤と死亡例

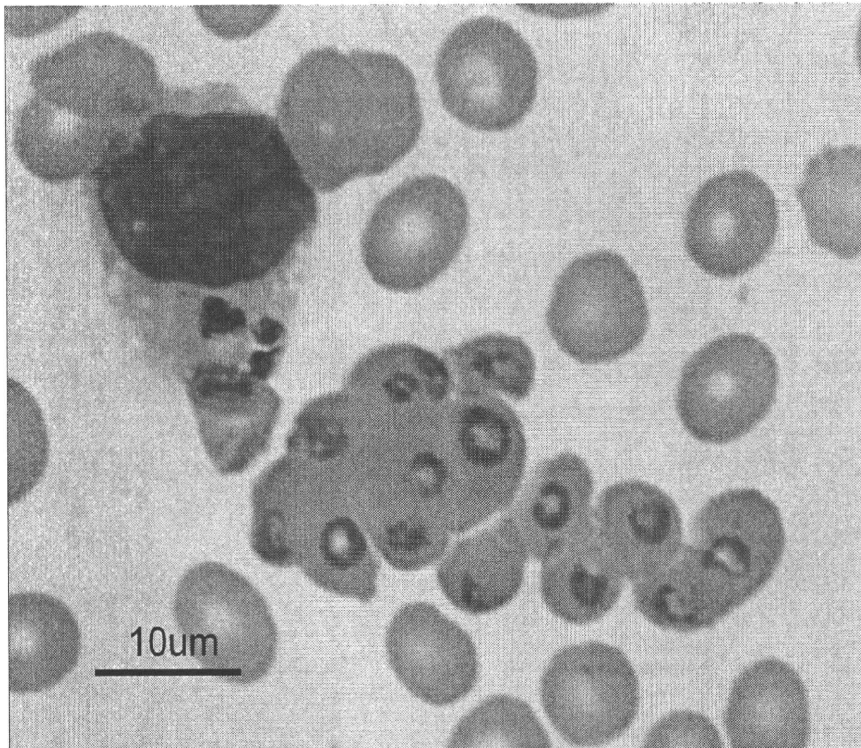


図1 末梢血に見られた熱帯熱マラリア原虫：ステージが通常末梢血に見られないものもあり重症例であることが分かる。またロゼットを形成している。

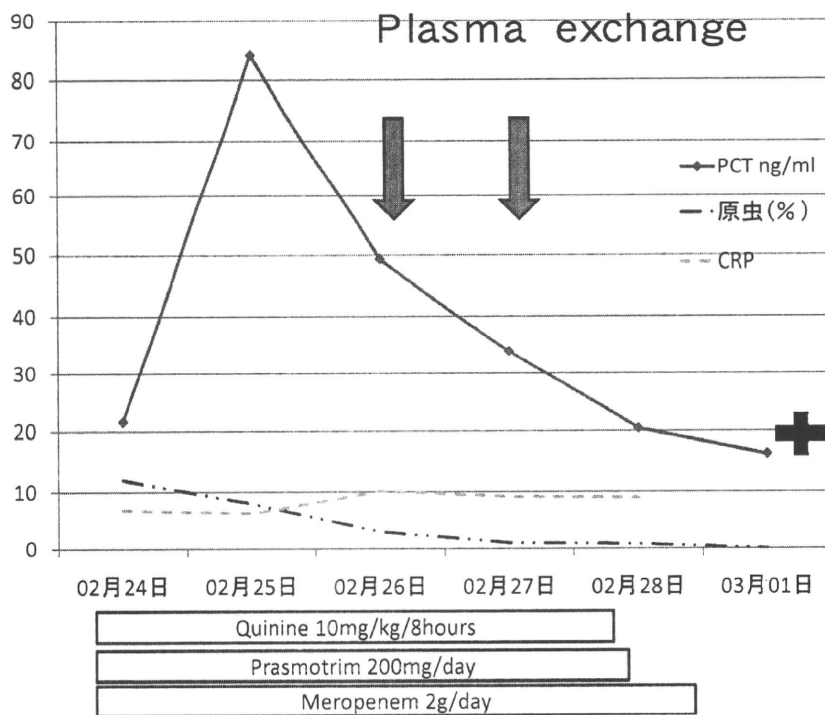


図2 熱帯熱マラリア死亡例の経過：プロカルシトニンの著大な上昇がみられた。

国内未承認薬の輸入・管理・供給

研究分担者 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・供給までを統括して行った。2010年度は薬剤使用症例の延べ数は90例であり、例年と同程度であった。赤痢アメーバ症治療薬のパロモマイシンやフラジール注射の需要は例年どおり高く、2009年度から継続する傾向としてトキソプラズマ症治療薬であるピリメサミン・スルファジアジンの需要が高くなってきていた。緊急性を要するマラリア治療薬としては、プラスモトリムの使用が近年になく多かった。次年度は、研究班保管薬のうち幾つかが国内承認される可能性があり、今後は供給要請のある薬剤パターンが異なってくることが予想される。

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）今年度の薬剤使用実績と治療報告

薬剤の使用実績平成22年1月～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（研究班が扱うエガテン以外の全薬剤）の2010年の使用実績を表2にまとめた。使用登録書の提出90例があった。薬剤別に検討していくと、マラリア治療薬に関しては、述べ44回の薬剤投与があった。再発予防に使用されるプリマキンを除く内服（マラロン、リアメット、クロロキン）が25例に使用された。本年の特徴としては、座薬であるプラスモトリムが9例の熱帯熱マラリアに使用された点である。これは、中等症、重症例が多かったためではなく、軽症例に使用されるリアメットの在庫が不足したためであ

ると考えられた。

次に使用数が多かったのは、赤痢アメーバ症治療薬の HUMATIN (パロモマイシン) と FLAGYL (メトロニダゾール) 注射液であった。HUMATIN (パロモマイシン) は 2010 年も使用量が多く、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、一昨年度から再発例に限っての使用をお願いしてきたため、本年度は供与要請量が減少し、前年度を下回った。FLAGYL (メトロニダゾール) 注射液は、引き続き偽膜性大腸炎にも使用されていた。これら 2 剤に関しては、近いうちの国内承認が見込まれている。

トキソプラズマ脳症に対するピリメサミン、サルファダイアジンは本年も 6 例に使用された。この供与要請の増加傾向は、ファンシダールが販売中止になってから継続している。

その他に目立ったものとして、ニューモシスチス肺炎 4 例に対して、本来マラリアの再発予防に使用されるプリマキンの使用があった。ニューモシスチス肺炎の治療としては通常 ST 合剤が第一選択であるが、代替として多く使用されるペンタミジン注射も副作用発現率が高い。上記 2 剤に対する副作用のため、プリマキン・ダラシンの併用が必須となる症例があるが、近いうちに同様に代替として使用されるアトバコンが認可される可能性が高いことから、プリマキンの PCP への処方、長期的には減少していくと考えられた。

(2) 重篤な有害事象報告について

スルファジアジンによると考えられる腎機能障害が一例で報告されたが、薬剤投与の中止により軽快している。

(3) 稀少疾病治療薬の確保

本年の輸入薬剤を表 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、2012 年 3 月より前には有効期限が切れないロットを注文するように努めた。

輸入薬剤のうち、重症熱帯熱マラリアの治療に使われるキニマックスとアーテスネート座剤に関しては、全国 25 か所にある薬剤使用機関に事

前に送付した (キニマックスは初期の 1 から 2 日分、アーテスネート座剤は一症例分)。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、人道上そのようにあるべきと判断した。

D. 考察

本年も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るよう、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。

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、Riamet に代表されるような ACT (artemisinin-based combination therapy) となっている。本邦承認薬のメフロキンに比べて、効力・副作用の両面で、Riamet は優れている。昨年度から今年度半ば過ぎまで、英国の代理店との連絡が適切に機能しない時期があり、有効期限内のリアメットが国内にない状況が続いたが、12 月に入手でき、ほとんどの使用機関に配布することができた。リアメットを含め、熱帯熱マラリアに使用されるキニマックスやプラスモトリムは、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、前述のようにこの両剤は近い将来国内承認される可能性が高く、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、マラロンが国内承認される可能性が高く、本研究班での使用実績がこれらの承認に向け役立つと考えてられ、大きな成果といえるであろう。

E. 結論

本年も熱帯病・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、トキソプラズマ症治療のためのピリメサミンとファンシダールの需

要が高く、今後もこの傾向は当面続くと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

表1. 平成22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
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	名古屋市立東市民病院感染症科
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 市立泉佐野病院内科
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～12月の研究班薬剤の使用状況

使用薬剤	疾患名	症例数
Flagyl	偽膜性腸炎	3
	赤痢アメーバ症	6
Riamet	熱帯熱マラリア	5
Primaquine	ニューモシスチス肺炎	4
	三日熱マラリア	15
	卵形マラリア	4
Plasmodium	熱帯熱マラリア	9
	三日熱マラリア	1
Daraprim	トキソプラズマ症	6
Sulfadiazine	トキソプラズマ症	6
Humatin	赤痢アメーバ症	19
Avloclor	三日熱マラリア	5
Malarone	熱帯熱マラリア	2
Alinia	クリプトスポリジウム症	1
Quinimax	熱帯熱マラリア	3
Egaten	肝蛭	1
合計		90

表3. 今年度(2010年4月～2011年3月)の薬剤輸入内訳

商品名	一般名	剤形	単位あたり量	輸入量
ORNIDYL	eflornithine hydrochloride	注射液 100ml/vial	1本	12箱
DARAPRIM	pyrimethamine	25mg、錠剤	30錠	80箱
HUMATIN	paromomycin	250 mg cap	16 cap	80箱
SULFADIAZINE	sulfadiazine	500mg、錠剤	100錠	26箱
Riamet	artemether/lumefantrine	20/120mg、錠剤	24錠	40箱
Plasmotrim	artesunate	50mg 座薬	6 rectocaps	10箱
Plasmotrim	artesunate	200mg 座薬	6 rectocaps	50箱
metronidazole	metronidazole	注射液 500mg/100ml	10 pack	30箱
Pentostam	sodium stibogluconate	100ml	1本	4箱
Quinimax	quinine gluconate	注射液 250mg/2ml/vial	3 vial	30箱

新規住血吸虫症治療薬の薬効評価に関する比較研究

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、今日の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の可能性について検討した。合成化合物 N-89 が artemisinin 系薬剤と同様に endoperoxide 構造をもつことに注目し、*in vitro* およびマウスの感染実験を用いた *in vivo* における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、投与の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、artemisinin とも異なっていた。以上から、N-89 はプラジカンテルと異なる薬効機序を持ち、それを補完する新規の住血吸虫症治療薬としての将来的な有用性が確認された。

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認識されない典型的な Neglected Tropical Diseases である。

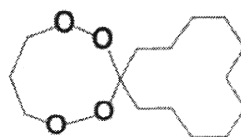
特効薬・プラジカンテルは1970年後半から実用に供されてきたが、今日ではアフリカの流行地で薬剤耐性株が報告されるようになり、代替治療薬探索の必要性が問われている。

本研究課題では、住血吸虫症の新規治療薬開発に関する情報集積を目的として、特に合成化合物の治療応用をめざした研究を実施した。化学合成が可能な物質であれば、将来に亘り、安定的供給も可能となり、住血吸虫症治療に新たな武器を得ることが期待される。

B. 研究方法

(1) マンソン住血吸虫(Sm)(Puerto Rico 株)を用いて、*in vitro* および *in vivo* 投与による抗住血吸虫作用を寄生虫学的パラメーター、即ち殺住血吸虫作用と宿主体内の残存虫卵数の変動で評価した。

今年度の解析対象としたのは合成化合物の N-89 である(図1)。Artemisinin と同様に endoperoxide 構造を持ち、抗マラリア原虫活性を持つが、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した。



(図1 N-89の構造式)

(2) *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1~7週の間 N-89 を 350mg/kg でオリーブオイル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減少効果とマウス体内の残存虫卵数の減少を検討した。

(3) N-89 の *in vitro* の効果を調べるために、Sm の幼虫シストゾミューラをシャーレ内で培養し、N-89 を種々の濃度で添加して幼虫の殺滅効果を観察した。N-89 は水に不溶性であるため、添加には DMSO を加えた。陰性対照には DMSO のみの効果も調べた。

(4) 治療効果を確認するために、N-89 を投与したマウスの肝臓内病変を病理組織学的に観察した。

【倫理面への配慮】

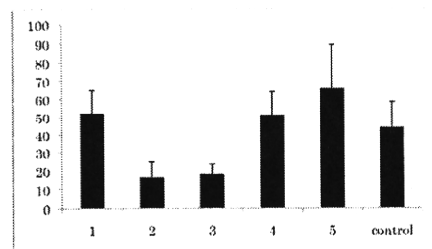
本研究は東京医科歯科大学の実験動物委員会による承認を得たうえで実施した。

C. 研究成果

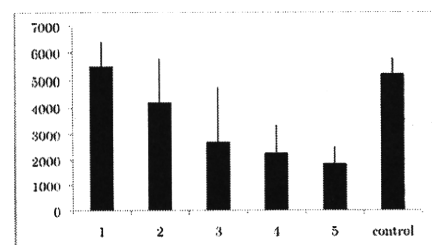
(1) Sm セルカリア暴露後の様々な経過時間に N-89 を経口投与して効果を観察した結果、感染2-3週の幼虫期に対して N-89 は強い殺虫効果を示した。一方、感染5週以降の投与では N-89 による回収虫体数減少は全く見られなく

なった一方、マウス体内の残存虫卵数は有意に減少する事が明らかになった (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)

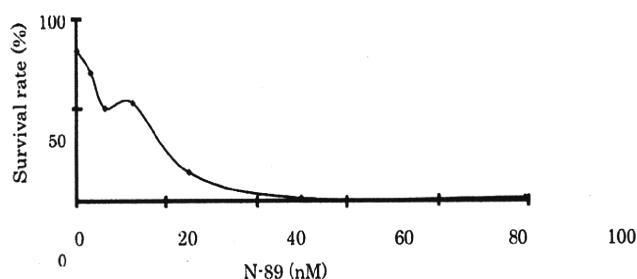


(図 2b: 5 週め投与で♀1 匹あたりの産卵抑制効果)

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、♀虫による産卵を強く抑制することがわかった。

(2) 虫卵産生抑制が症状プロフィールに与える影響を確認するために、感染マウスの肝臓内病変を病理組織学的に調べた。その結果、N-89 を感染 5 週で投与したマウスでは肝臓内の虫卵周囲肉芽腫が有意に縮小しており、肝臓病変発病を強く抑制していた。

(3) N-89 の *in vitro* での効果を確認した。培養幼虫に対して N-89 は $EC_{50}=16 \text{ nM}$ の低濃度域で殺幼虫効果を示した (図 3)。



(図 3 濃度依存性の殺幼虫殺滅効果)

D. 考察

住血吸虫症治療薬としてプラジカンテルが高い効果と安全性を示すことから過去 30 年以上に亘って唯一の選択薬剤として用いられてきた。しかし、プラジカンテル耐性株の出現が疑われる事態になり、今日では代替薬または補完

薬の確保は急務である。

N-89 は artemisinin 系薬剤がマラリアと同時に住血吸虫にも高い効果を示すことから、その構造的類似性からマラリアと住血吸虫双方に効果があることが推定された。しかし、N-89 の薬効については artemisinin 系薬剤と同一とは考えられない観察結果が今回の研究で得られた。プラジカンテルが住血吸虫の 5 週齢以降の成虫ステージで殺滅効果を示すのに対して artemisinin 系薬剤は 2-3 週齢前後の幼虫ステージで強い殺虫効果を示す。N-89 も同様に幼虫ステージの住血吸虫を選択的に殺滅する効果が確認された点では同じであった。

一方、プラジカンテルや artemisinin 系薬剤と違って、N-89 は成虫ステージの住血吸虫を殺滅する効果はないものの、産卵機能を強力に阻害する作用を示した。慢性住血吸虫症の病態発現機序が宿主体内の残存虫卵に対する肉芽腫性炎症反応に依ることを考えると、N-89 が産卵抑制をした結果、宿主マウスの肝臓病変発症に対して予防効果のあったと理解できる。

N-89 は化学的に合成された物質である。Artemisinin が薬草からの抽出物質であることから、安定的な供給は原材料の供給に左右される。この点を考えると、合成化合物は薬剤供給に安定性が期待されることが大きなメリットであり、今後のこの分野に大きな貢献となることが予想される。実用化に向けての検討事項は多く残されるが、住血吸虫症の医療対応強化において N-89 には高い有用性が期待される。

E. 結論

住血吸虫症に対する新規薬剤候補として N-89 が従来の薬剤にはない特異的な薬効機序を持つ物質であることが考えられた。合成化合物であることも考慮すると、N-89 は特効薬・プラジカンテルを補完または代替する新規治療薬としての期待が大きいと考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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*, in press (E-pub in March 2011), 2011.

2. 学会発表

(1) 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

状化合物 N-89 投与によるマンスン住血吸虫の
ヘモグロビン代謝への影響 第 79 回日本寄生
虫学会大会、2010 年 5 月、旭川市

(2)平本晃子、佐藤聡、森田將之、綿矢有佑、熊
谷貴、下河原理江子、谷口斎恵、太田伸生、金
恵淑 環状過酸化化合物 N-89 投与時のマンス
ン住血吸虫プロテオーム解析 同上

(3)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
状過酸化物 N-89 投与によるマンスン住血吸虫
体内へのヘモグロビ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 3
月、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況
米国特許出願中 33432 (2011)

厚生労働科学研究費補助金

(創薬基盤推進 研究事業)
分担研究報告書

国内未承認薬の品質確保に関する研究

分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

研究協力者

渡邊英俊、檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

研究要旨 研究班で輸入されるImpavido (内臓型リーシュマニア症, 主成分: ミルテフォシン) について、超高速液体クロマトグラフィー/質量分析装置 (UHPLC/MS) を用いた分析法の開発を行った。本剤の主成分であるミルテフォシンはアルキルホスホコリンに分類され、紫外可視部に吸収がなく、また側鎖が炭素数2ずつ異なる類縁物質が存在するため、一般的なクロマトグラフィーでは十分な分離が得られず、より特異性の高い分析法の開発が望まれる。このため、カラムによる分離が不十分な場合でも質量数の違いから特異的に目的化合物が特定できる質量分析法を採用して、ミルテフォシン類の分析条件の開発を行った。また、患者に適用した際の血中濃度モニタリングにも対応するため、微量分析も視野に入れて開発を行った。本研究で開発した分析条件では、標準溶液を用いた検討でミルテフォシンについて定量限界 11.5 ng/ml、及び検出限界 3.6 ng/mlの高感度分析が達成された。本法の開発により、高感度な分析法の提案が可能となると考えられた。

A. 研究目的

日本では未承認である稀少疾病用の医薬品について、それらの適用対象疾患に冒され、重篤な状態にある患者に対して安全に適用するために、研究班で輸入する未承認医薬品の“有効性及び安全性”を確保することを目的に本研究を行う。

海外ではすでに使用されているが、日本で未承認の医薬品である稀少疾病用治療薬の有効性と安全性を確保するためには、それらの医薬品の品質について検討し、一定の品質の医薬品を供給することが必要である。そこで、本研究班が輸入し、稀少疾病用治療薬として供給する医薬品の品質評価を行うとともに、適切で一定の品質をもつ医薬品を供給することを目的とする。

今年度は、内臓型リーシュマニア症に有用なImpavido (Zentaris社) の品質評価に適用する分析法の開発を行った。本剤の主成分であるミルテフォシン (MF)及びその類似化合物、Tetradecyl phosphocholine (TP)、Octadecyl phosphocholine (OP)の超高速液体クロマトグラフィー/質量分析法

(UHPLC/MS) を用いた高感度分析法の開発を行った。MF、TP及びOPはアルキル側鎖の炭素数がそれぞれ16、14、18と質量が非常に近く、また化学構造上紫外部の吸収を持たないことから、一般的な分離カラムや汎用性の高い紫外部検出器を用いたクロマトグラフィー分析を行うことが困難である。そこで質量検出器及び新規の親水性分離カラムとして注目を浴びている親水性相互作用クロマトグラフィー (ZIC-HILIC) カラムを選定して定性・定量分析条件の開発を行った。また、患者に適用した際の血中濃度モニタリングにも対応するため、微量分析も視野に入れて開発を行った。本薬剤を投与する患者の血中濃度モニタリングを想定した超高速液体クロマトグラフィー/質量分析装置 (UHPLC/MS) を用いた微量分析法の開発を主目的とした。

B. 研究方法

標準物質として用いたMF (側鎖炭素数16)、TP (側鎖炭素数14) 及びOP (側鎖炭素数18) 及び内標準物質として用いたジドデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンの各化合物は市販試薬 (純度98.0%以上) (図1) を購入

した。MFについては、約5 µg/mL～約105 µg/mL、TPについては、約7 µg/mL～130 µg/mL、OPについては、約7 µg/mL～約145 µg/mLの濃度範囲で5水準のメタノール/水 (1:1) 溶液を調製した。

極性の高いこれらの化合物の分析にMerck社製ZIC-HILICカラム (2.1 mm x 150 mm, 粒径3.5µm) を用いた。移動相は1%ギ酸を含むアセトニトリル/1%ギ酸を含む10mM 酢酸アンモニウムの混液 (83 : 17) により分離を行った。移動相の流速はアイソクラティックモードで0.15 ml/minに設定した。質量分析条件はポジティブESIモードで、コーン電圧を30eVに設定した。検出質量は、TP、MF、OPはそれぞれm/z 380.5、m/z 408.4及びm/z436.4、また内標準物質として用いた1,2-Didodecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DGP) はm/z 622.6を選定した。

また、MFの検出限界を評価するために、MF単独分析に適した分析条件について検討を行った。同じ組成の移動相を用いて、内標準物質との分離度を調整するために流速を0.10 ml/minに変更した。濃度範囲はMF標準溶液について、約20 ng/ml ~ 約200 ng/mlの範囲で5水準調製し、各標準溶液の2.5 µlずつをUHPLC/MSに注入した。

(倫理面への配慮)

今年度は動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 研究結果

各化合物の混合溶液から得たUPLC/MS全イオンクロマトグラム (左図) 及び選択イオンスペクトル (右図) を図2に示した。右図の全イオンスペクトルより、TP、MF及びOPの保持時間は、本分析条件でそれぞれ、6.37分、6.65分及び7.05分であった。全イオンスペクトルでは、保持時間が近接しているが、左図のように、それぞれの特徴的な質量断片を選択的に検出することで、保持時間が近接していても特異性の高い定性分析が可能であった。

定量分析としての分析能を評価するため、それぞれの標準溶液から得た各化合物のピーク面積と内標準物質 (DGP) のピーク面積の比の平均値 (n=3) と標準偏差を求め、これらの値を用いて各化合物の相対標準偏差 (RSD) を算出した。それぞれの化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比の平均値と標準偏差は、MFについては0.42±

0.01~17.18±0.38、TPについては0.14±0.01~19.36±0.31、OPについては0.16±0.01~21.01±0.42であり、それぞれの化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD (併行精度) は27.8%、47.1%、46.9%であった。直線性に関して各化合物から得た一次回帰式及び相関係数は、MF、TP及びOPでそれぞれ $y=0.1601x-0.0094$ 、 $R^2=0.9983$ 、 $y=0.1446x-0.4091$ 、 $R^2=0.9982$ 、及び $y=0.1472x-0.1265$ 、 $R^2=0.9964$ であり、比較的良好は直線性を示した (図3 (代表例))。この結果について、最小濃度水準を除いた4水準で一次回帰式及び相関係数を求めると、MF、TP及びOPでそれぞれ $y=0.1566x+0.2738$ 、 $R^2=0.9999$ 、 $y=0.1446x-0.4091$ 、 $R^2=0.9982$ 、及び $y=0.1424x+0.3881$ 、 $R^2=1.0000$ となり、優れた直線性を示した。また4水準から得た各化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD (併行精度) は7.32%、7.00%、7.45%であり、優れた再現精度を示した。以上の結果から、何れの化合物も概ね15 µg/ml以下の濃度で非線形を示すことがわかり、装置への注入量から約3 µgを定量限界付近と見積もった。

MFの微量分析に関する検討では、流速を0.15 ml/minから0.10 ml/minに変更したことで、注入量を約12.5倍に増加しても十分な分離度を達成することが可能であった (MFの保持時間: 6.79分、内標準物質: 5.35分、分離度1.31、図4)。約20 ng/ml ~ 約200 ng/mlの範囲の5水準における直線性の結果について、代表的な濃度 - ピーク面積比相関を図5に示した。一次回帰式の傾きは0.0165~0.0172、y切片は-0.1206~0.0215、そして相関係数 (R^2) は0.9986~0.9992であり、優れた直線性を示した。またMFのピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD (併行精度) は6.08%であった。以上の結果から、本研究で検討した最小濃度 (注入量当たり約55 ng) においても線形性を維持することが明らかとなった。本分析条件における σ 値を基に定量限界及び検出限界を算出したところ、3.6 ng/ml (注入量当たり約9 pg) であった。因みに本分析条件での定量限界は11.5 ng/ml (注入量当たり約29 pg) であった。

D. 考察

本研究では、MFのほか2種類の類縁物質の存在下での定性・定量分析法の開発、及びMFの微量分析法の開発を行った。研究対象とした化合物類はアルキル側鎖の影響で一

般に疎水性が高いが、ホスホコリン極性基をもつことからHILICカラムの適用を試みた。HILICカラムによる化合物の保持の程度は、“疎水性保持係数”として表現され、親水性の化合物ほど強く保持される。また疎水性保持係数は分子全体の疎水性の程度を表すLog P値等と相関を示す。これらのことから、溶出順序は分子量の大きな化合物ほど早く溶出することになり、本研究で得た溶出順序(OP < MP < TP)はその理論に一致する。HanschとLeoの疎水性置換基定数から、3種類の化合物間における分子量の差(- $(\text{CH}_2)_2$)は28であり、したがってLog P値の差は1程度となることから、HILICカラムでの3種類の分離性は良好とは予想し得ない。しかしながら、本研究で用いた質量分析検出器の適用によって、それぞれの化合物に特徴的な質量断片を検出することによって定性的・定量的に分析を行うことが可能であった。本研究により、一般的に親水性の高い化合物の分離定量に適したHILICカラムについて、極性基をもつ疎水性化合物への適用性について示すことができた。

E. 結論

3種類の化合物の混合溶液では、各化合物において約3 μg /注入までの定量性が確認できた。一方で、MFのみを含む溶液では定量限

界で29 pg /注入、また検出限界では9 pg /注入と微量分析が達成された。混合溶液における定量性は、検出される化合物が互いに近接しており、その影響が定量限界の差として表れているものと推察しているが、医薬品に含まれるこれらの化合物のスクリーニングを行うには十分な定量下限であるものと考えられる。また、本薬剤を投与した患者の血中モニタリングに適用可能な微量分析法を提案できる可能性が示された。

本研究の継続により、研究班で適用する稀少疾病治療薬の品質を確保することに貢献し、これらの治療薬を服用する必要がある国民(患者)の健康と福祉に貢献することができると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。