

し、カラム温度を40℃に設定することで最適な分離を達成することができた。

カラムについては、2種類の親水性相互作用クロマトグラフィー用 (HILIC) カラム、逆相系ODSカラムを用いたが、HILICカラムでは、いずれもルメファントリン以外の5種類の化合物の完全分離は困難であった。ODSカラム系ではKINETEXカラムで5種類の化合物を良好に分離することができたが、それ以外のカラムでは少なくとも2種類の化合物で保持時間の重なりが認められた。

ODS系KINETEXカラムを用いた5種類の化合物に関する設定条件の分析法バリデーションでは、各化合物の相関係数 r^2 は0.9993～0.9997の範囲と良好な直線性を示し、それぞれの定量限界 (LOQ) ($\mu\text{g/mL}$)、検出限界 (LOD) および再現性 (相対標準偏差: RSD) は、それぞれアーテメターにおいて(1.03 $\mu\text{g/mL}$, 1.10 $\mu\text{g/mL}$, 0.10%), アーテミシニン (1.03 $\mu\text{g/mL}$, 1.11 $\mu\text{g/mL}$, 0.11 %), ジヒドロアーテミシニン (1.04 $\mu\text{g/mL}$, 1.16 $\mu\text{g/mL}$, 0.14 %), アーテメター (1.04 $\mu\text{g/mL}$, 1.13 $\mu\text{g/mL}$, 0.11 %), ルメファントリン (1.03 $\mu\text{g/mL}$, 1.09 $\mu\text{g/mL}$, 0.07 %)であった。なお、RSDはアーテスネート, アーテミシニン, ジヒドロアーテミシニンに関しては6.25 $\mu\text{g/mL}$ 、アーテメターに関しては75 $\mu\text{g/mL}$ 、ルメファントリンに関しては2.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度における測定値を用いて計算した。

リアメット錠剤中のアーテメター及びルメファントリンの同時分析は、0.5 %ギ酸 /メタノール溶液を希釈溶媒とし、5mM のイオン対試薬 PFFA-8溶液を移動相として用いることで達成することが可能であった。

本方法によるアーテメター及びルメファントリンの定量性は分析に必要な条件を満足しており、本法により適切に錠剤中の両化合物の定量分析を行うことができた。

E. 結論

KINETEXカラムを用いたHPLC-ELSD法により、アーテメター、アーテミシニン、アーテスネート、ジヒドロアーテミシニンおよびルメファントリンの一斉分析法を開発することができた。また、移動相としてイオン対試薬PFFA-8を用いることにより、リアメット錠剤中のアーテメター及びルメファントリンの同時分析を可能とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

添付資料 図表

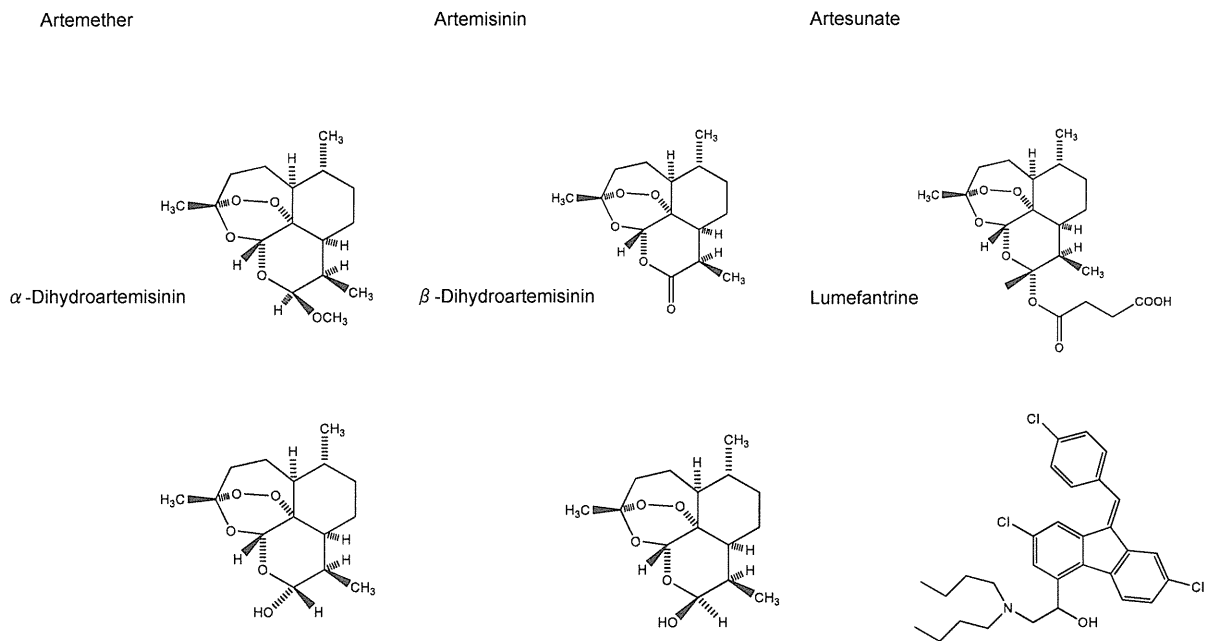


図1 セスキテルペン・ラクトンおよびルメファントリンの化学構造

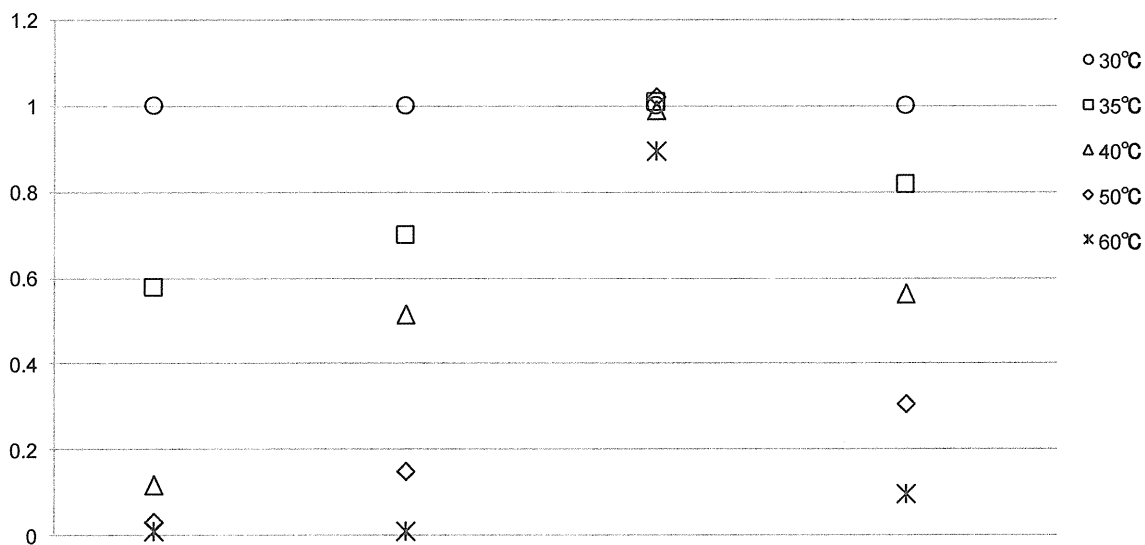


図2 ELSD 検出器の設定温度によるピーク強度変化
(30°Cでの強度を基準として比較)

左から、アーテメーター、アーテミシニン、アーテスネート、ルメファントリン

表 1 ELSD 検出器の設定温度によるピーク強度変化

ELSD Detector °C	Relative peak intensity				
	Artemether	Artemisinin	Artesunate	Dihydroartemisinin	α/β ratio
30	1	1	1	1.00	
35	0.58	0.70	1.01	0.81	
40	0.12	0.51	0.99	0.56	0.79/0.21
50	0.03	0.15	1.02	0.31	0.55/0.45
60	0.01	0.01	0.90	0.09	0.20/0.80

アーテメーターが温度の影響を受けやすく、次いでアーテミシニン、ジヒドロアーテミシニンで、アーテスネートはほとんど影響を受けない。ジヒドロアーテミシニンは温度が高くなるに従い、 α -及び β -異性体の分離がみられる。

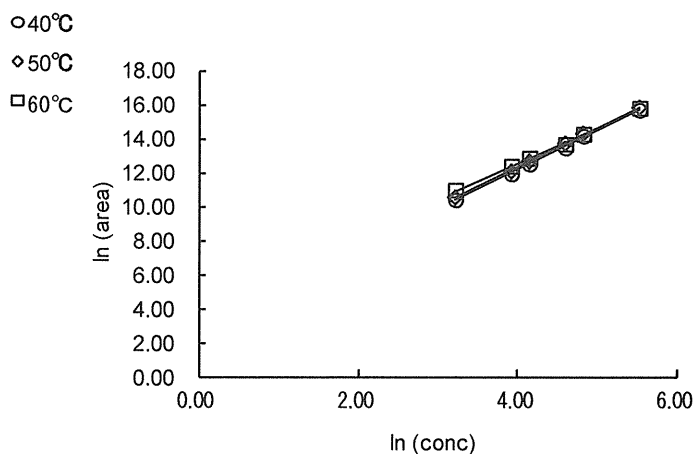


図 3 アーテメーターの定量性へのカラム温度の影響

表 2 アーテメーターの定量性へのカラム温度の影響

	a	b	r^2
40°C	2.2812	3.0881	0.9995
50°C	2.2858	3.1847	0.9997
60°C	2.0703	4.3036	0.9995

いずれのカラム温度でも良好な直線性を示している

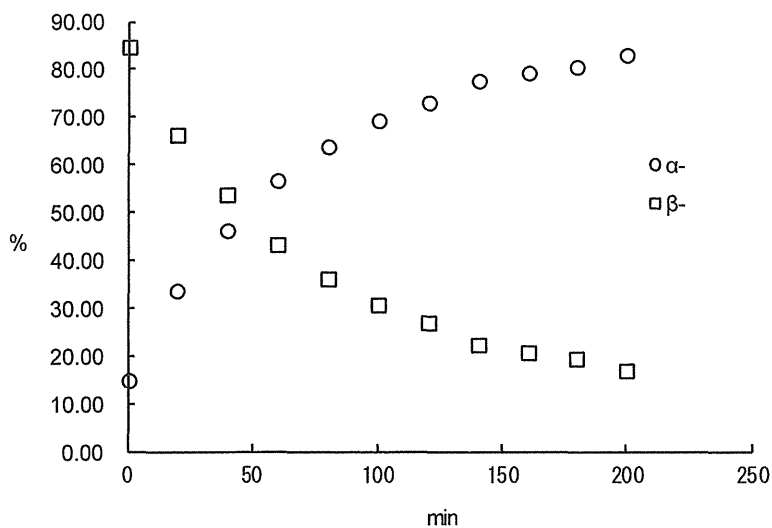


図4 サンプル中の α -ジヒドロアルテミシニン及び β -ジヒドロアルテミシニンの存在比の経時変化

表3 サンプル中の α -ジヒドロアルテミシニンと β -ジヒドロアルテミシニンの存在比の経時変化

min	α -Dihydro artemisinin (%)	β -Dihydro artemisinin (%)
0	15.1	85.0
20	33.5	66.5
40	46.2	53.9
60	56.5	43.5
80	63.9	36.1
100	69.2	30.9
120	73.1	26.9
140	77.8	22.2
160	79.2	20.8
180	80.5	19.5
200	83.0	17.0

サンプリング初期は β -が主で60分後には逆転し、 α -体が増加の傾向を示す

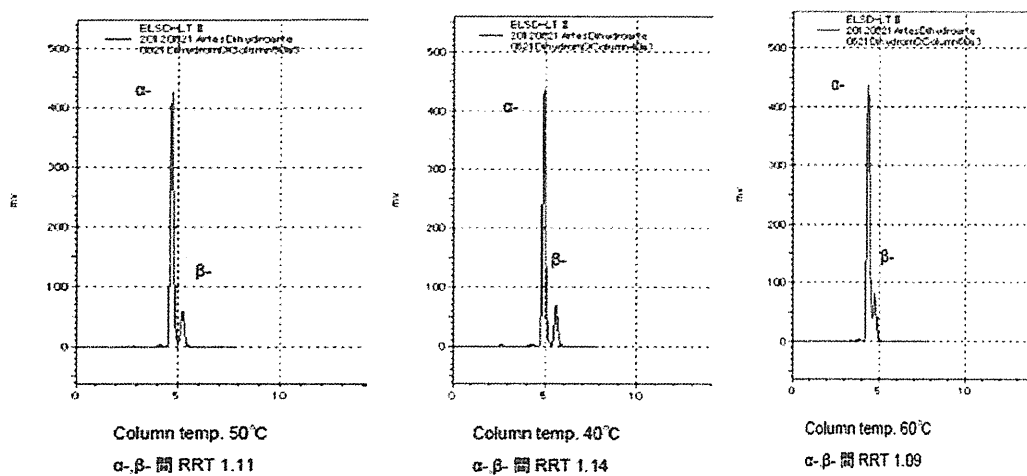


図5 α -ジヒドロアルテミシニンと β -ジヒドロアルテミシニンの分離に対するカラム温度の影響

カラム温度が高くなるに従い、分離の度合いを示す RRT 値は小さくなり分離が悪くなる

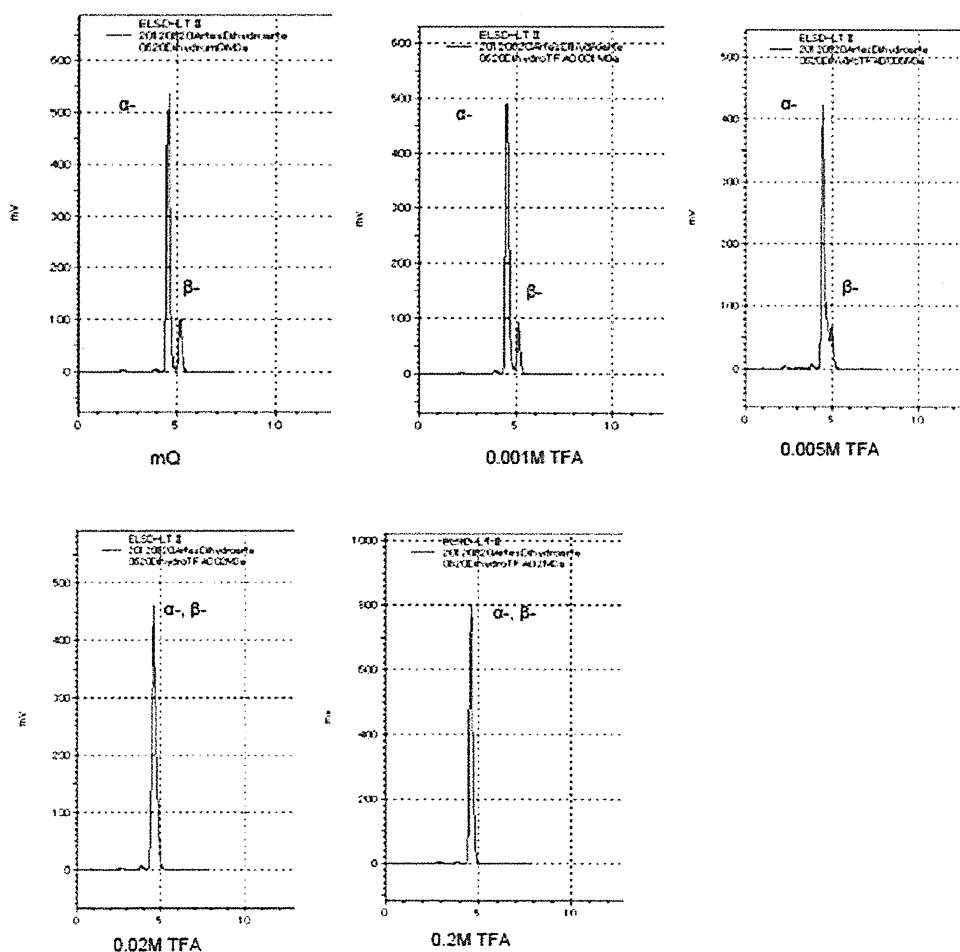


図6 TFA 水溶液の濃度による α -ジヒドロアルテミシニンと β -ジヒドロアルテミシニンの分離変化

Artemisinin
Artemether
Artesunate
Dihydroartemisinin

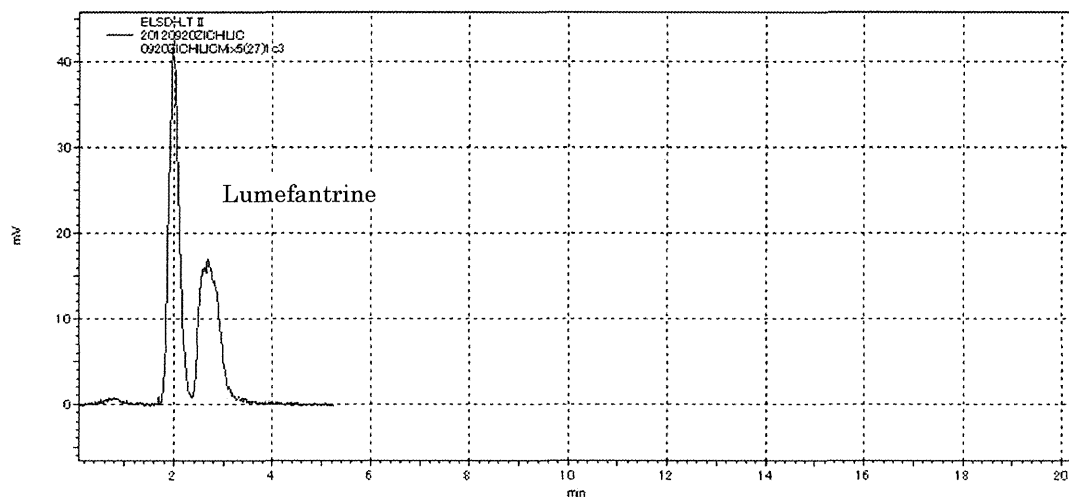


図 7 BEH HILIC (50 mm x 1.0 mm I.D., 1.7 μ m particle size) のクロマトグラム

Mobile phase: A: Acetonitrile

B: 0.2 M TFA (aqueous solution), A/B = 50/50 (v/v)

Flow rate: 0.2 mL/min

Column Oven: 40 °C

ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10

Artemisinin
Artemether
Artesunate
Dihydroartemisinin

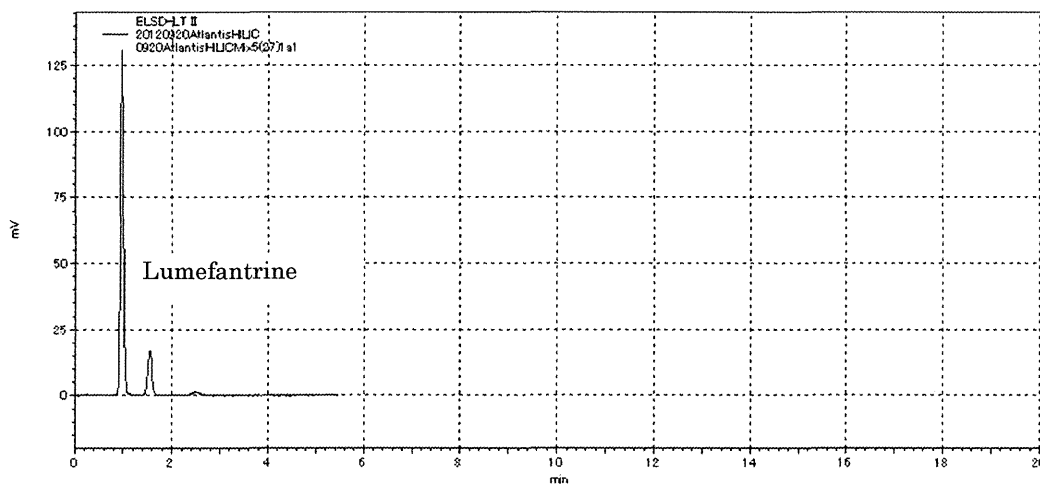


図 8 Atlantis HILIC (50 mm x 4.6 mm I.D., 3 μ m particle size) のクロマトグラム

Mobile phase: A: Acetonitrile

B: 0.2 M TFA (aqueous solution), A/B = 70/30 (v/v)

Flow rate: 0.8 mL/min

Column Oven: 40 °C

ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10

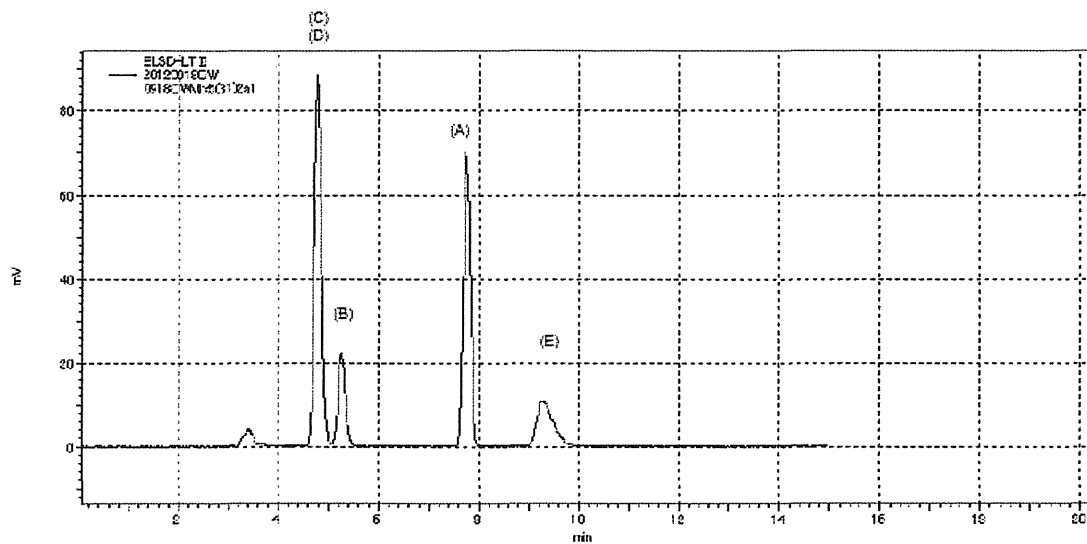


図 9 Cadenza CW-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 3 μm particle size) のクロマトグラム
 Mobile phase: A: Methanol
 B: 0.2 M TFA (aqueous solution), A/B = 70/30 (v/v)
 Flow rate: 0.4 mL/min
 Column Oven: 40 °C
 ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10
 (A) Artemether, (B) Artemisinin, (C) Artesunate, (D) Dihydroartemisinin, (E) Lumefantrine

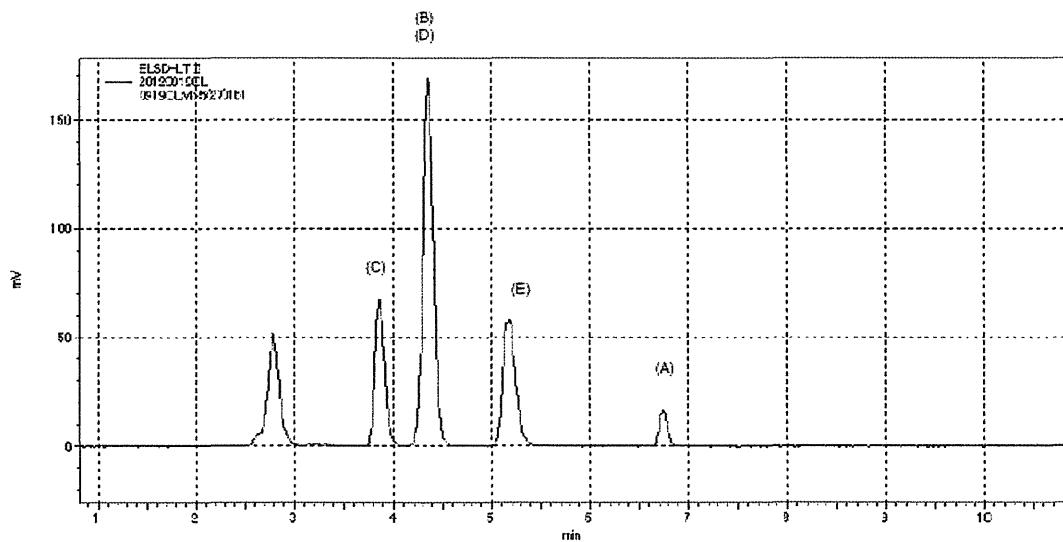


図 10 Cadenza CL-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 3 μm particle size) のクロマトグラム
 Mobile phase: A: Methanol
 B: 0.2 M TFA (aqueous solution), A/B = 70/30 (v/v)
 Flow rate: 0.4 mL/min
 Column Oven: 40 °C
 ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10
 (A) Artemether, (B) Artemisinin, (C) Artesunate, (D) Dihydroartemisinin, (E) Lumefantrine

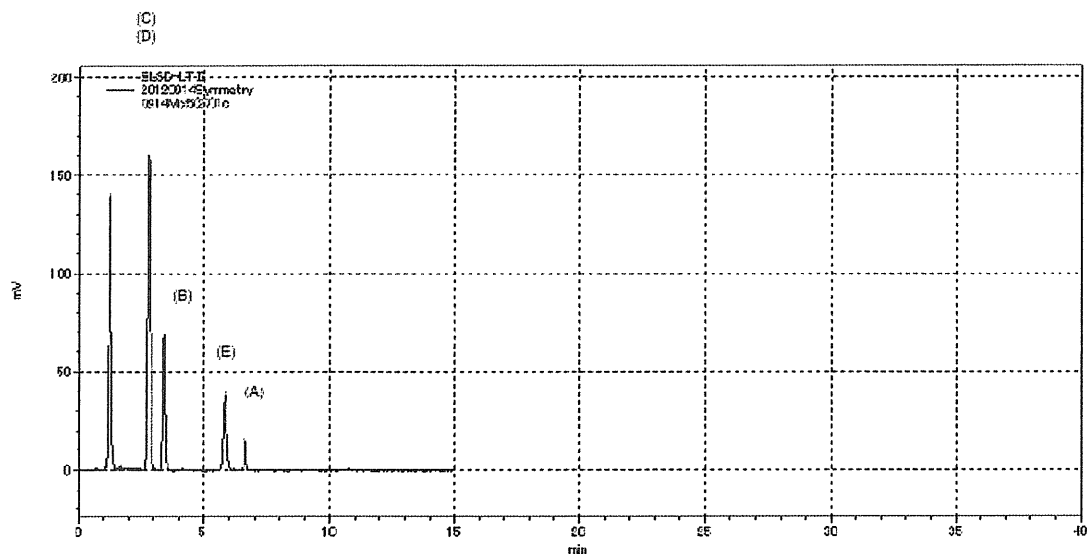


図 1 1 Symmetry C₁₈ (150 mm x 4.6 mm I.D., 5 μm particle size) のクロマトグラム
 Mobile phase: A: Acetonitrile
 B: 0.2 M TFA (aqueous solution), A/B = 80/20 (v/v)
 Flow rate: 1 mL/min
 Column Oven: 40 °C
 ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10
 (A) Artemether, (B) Artemisinin, (C) Artesunate, (D) Dihydroartemisinin, (E) Lumefantrine

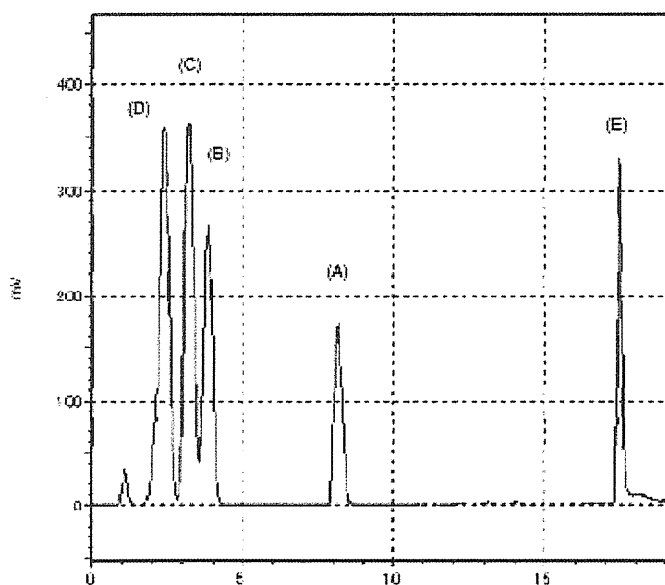


図 1 2 KINETEX (50 mm x 2.1 mm I.D., 1.7 μm particle size) のクロマトグラム
 Mobile phase: A: Acetonitrile
 B: 0.2 M TFA (aqueous solution)
 Gradient condition:
 A: 42 % (0 min) → 45 % (3 min) → 95 % (3.5 min) → 95 % (25 min) →
 42 % (25.5 min) → 42 % (30 min)
 Flow rate: 0.2 mL/min
 Column Oven: 40 °C
 ELSD: Temp: 30°C, Press: 350PKa, Gein: 10
 (A) Artemether, (B) Artemisinin, (C) Artesunate, (D) Dihydroartemisinin, (E) Lumefantrine

表 4 試料調製溶液の比較

	mg/mL	Area	h (Area)
MeOH soh.	1.82	30117359	17.22
	1.82	30154901	17.22
	1.82	30189652	17.22
Mean	1.82	30153971	17.22
SD	0.00	36155	0.00
0.5% 0.2M TFA MeOH soh.	1.84	30487363	17.23
	1.84	30475296	17.23
	1.84	30479163	17.23
Mean	1.84	30480607	17.23
SD	0.00	6162	0.00

2種類の試料溶液で得られた面積値はほぼ同じである

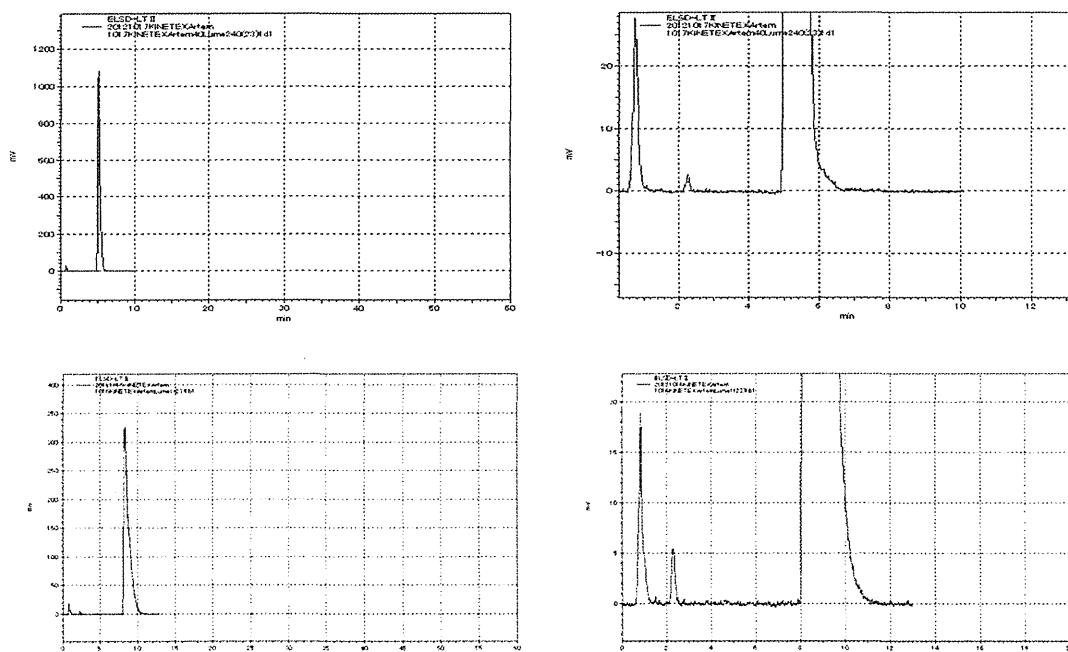


図 1 3 アーテメーターとルメファントリンの同時分析の移動相の比較

カラムはKINETEX を用いた

上図は移動相として 0.2 M TFA 水溶液を使用：

アーテメーター: 2.27 min, area (20209)

ルメファントリン: 5.20 min, area (1000 mV 以上でscale out)

下図は移動相として 5 mM PFFA-8 水溶液を使用：

アーテメーター: 2.37 min, area (64551)

ルメファントリン: 8.47 min, area (14739933)

5 mM PFFA-8 水溶液を用いることにより、アーテメーターの検出感度改善、Lumefantrine のシグナル強度は 1000 mV 以下となり、同時分析が可能となった。

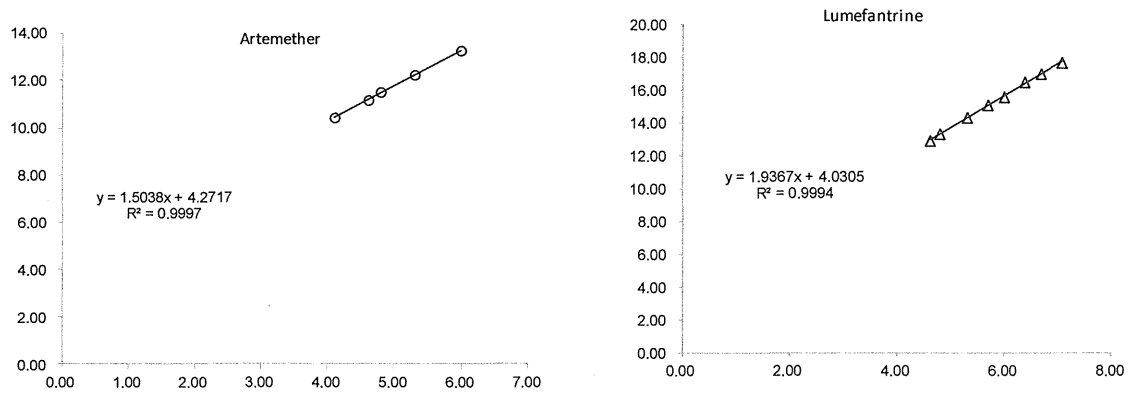


図 1 4 アーテメーター及びルメファントリンの定量性

表 5 アーテメーター及びルメファントリンの検出限界と定量限界

	Artemether rt: 2.34 m in		Lumefantrine rt: 8.25 m in	
	濃度 (μg/mL)		濃度 (μg/mL)	
	120	60	400	120
	h (Conc.)		h (Conc.)	
	4.79	4.09	5.99	4.79
1	11.675	10.672	15.598	13.272
2	11.703	10.623	15.577	13.257
3	11.694	10.606	15.595	13.272
4	11.701	10.617	15.601	13.266
5	11.693	10.663	15.588	13.275
Average	11.693	10.636	15.592	13.268
σ	0.011	0.029	0.010	0.007
CV (%)	0.095	0.276	0.061	0.054
Detection limit (3σ)	0.033	0.088	0.029	0.021
Quantitation limit (10σ)	0.111	0.294	0.096	0.072
	μg/mL	μg/mL	μg/mL	μg/mL
Detection limit (3σ)	1.03	1.09	1.03	1.02
Quantitation limit (10σ)	1.12	1.34	1.10	1.07

表6 リアメット錠剤中のアーテメーター及びビルメファントリンの含量

Artemether

	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)			Mean	SD	Content(%)
1	200.15	200.21	200.32	200.23	0.09	100.11
2	200.43	200.51	200.37	200.44	0.07	100.22
3	200.10	200.16	200.31	200.19	0.11	100.10
4	200.80	200.74	200.76	200.76	0.03	100.38
5	200.42	200.37	200.39	200.39	0.02	100.20
6	200.53	200.59	200.50	200.54	0.05	100.27
				Mean		100.21
				SD		0.11

Lumefantrine

	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)			Mean	SD	Content(%)
1	1200.92	1201.01	1201.00	1200.98	0.05	100.08
2	1200.54	1201.01	1201.00	1200.85	0.26	100.07
3	1200.81	1201.01	1201.01	1200.94	0.12	100.08
4	1200.99	1200.95	1201.03	1200.99	0.04	100.08
5	1200.66	1200.95	1201.02	1200.87	0.19	100.07
6	1200.56	1200.98	1201.01	1200.85	0.25	100.07
				Mean		100.08
				SD		0.01

日本薬学会第133年会発表要旨

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

坂本知昭、渡邊英俊、香取典子、奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所）

【緒言】セスキテルペン・ラクトン系抗マラリア薬としては Artemisinin およびその誘導体である Artemether, Artesunate, Dihydroartemisinin などが使用されている。これらは UV 吸収を持たない化合物である。本研究では Artemether を中心に、これらを誘導体化することなく HPLC 分析が可能な ELSD（蒸発光散乱検出器）を用いた分析法を開発したので報告する。Artemether の合剤として用いられている Lumefantrine も一斉分析の対象とした。

【実験】最適な分析条件を検討し、分離には ODS カラム (Cadenza CW-C18 及び Cadenza CL-C18, 150 mm x 3 mm I.D., 粒子径 3 μ m, Imtakt Co., Japan, Symmetry C18, 150 mm x 4.6 mm I.D., 粒子径 5 μ m, Waters Co., USA 並びに KINETEX 50 mm x 2.1 mm I.D., 粒子径 1.7 μ m, Shimadzu GLC Ltd., Japan) 及び HILIC カラム (BEH HILIC 50 mm x 1.0 mm I.D., 粒子径 1.7 μ m, Merck Ltd., USA 及び Atlantis HILIC (50 mm x 4.6 mm I.D., 粒子径 3 μ m, Waters C., USA) を用いた。

【結果及び考察】ELSD 検出器の温度を 30°C, カラム温度を 40°C に設定し、移動相として 0.2 M TFA 水溶液を用いることにより, CW-C18 及び Symmetry C18 カラムでは Artesunate と Dihydroartemisinin がほぼ同じ保持時間に, CL-C18 カラムでは Artemisinin と Dihydroartemisinin がほぼ同じ保持時間に検出された。KINETEX カラムでは約 20 分で 5 種類の分離に成功し, 各化合物の分析の定量性・再現性も良好であった。HILIC カラムでは Lumefantrine は分離されるが, 4 種類のセスキテルペンの分離は不可能であった。

【謝辞】本研究は厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業 (H22-政策創薬-一般-003) の一部として行ったものである。

28amB
-037

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

Simultaneous determination of antimalarial agent Artemether and related compounds using high-performance liquid chromatography equipped with ELSD
坂本知昭、渡邊英後、香取典子、奥田晴宏
国立医薬品食品衛生研究所



Introduction

セスキテルペンラクトン遊離化合物に属する Artemisia annua L. から単離された抗マラリア薬である。化学的に合成されたその誘導体も多数開発されている。Artesunate, Artemether および Artemether などである。また、これらの代謝物である Dihydroartemisinin も用いられている。
Artemisinin およびその誘導体である Artemether, Artesunate および Dihydroartemisinin は紫外吸収を有しない構造である。従って HPLC による分析の検出器として UV 検出器を用いた場合には検出限界 (LOD) が比較的高い濃度になる (Artemisinin の場合 LOD は 10.0 µg/ml と報告されている)。そこで、これらの化合物の検出器としては電気化学的検出器 (electrochemical detector, ECD)、質量分析 (mass spectrometry)、あるいは蒸発光散乱検出器 (evaporative light scattering detector, ELSD) などが多く利用されている。

今回、比較的安価で容易に使用できる ELSD を検出器として Artemether を中心にこれらの化合物の一斉分析を検討した。Artemether は Lumefantrine との合剤として用いられている (Riamet あるいは CO-Artemether) ため、Lumefantrine も今回の一斉分析の対象とした。

Materials and Methods

高速液体クロマトグラフィー試験条件
1) 装置
システム: 島津 Class VP-10 HPLC system, 検出器: 蒸発光散乱検出器 (島津 ELSD-LT II)
2) 試験条件
圧力: 350 kPa, カラム温度: 40°C, 注入量: 5 µL, 流速: 0.2~1.0 mL/min
検出器: ELSD 条件 (Temp: 30°C, Press: 350 kPa, Gain: 10)

Fig. 4 Chemical Structures of Artemether, Artemisinin, Artesunate, Dihydroartemisinin and Lumefantrine

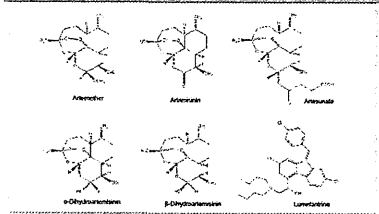


Fig. 2 Effect of Detector Temperature of ELSD on Peak Areas

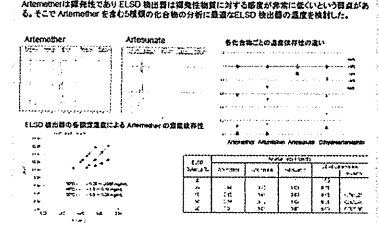
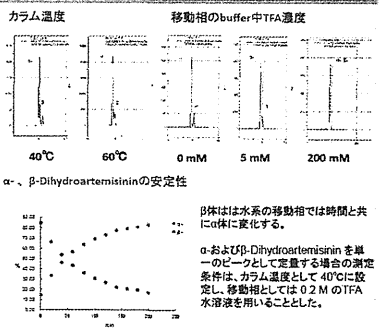


Fig. 3 Separation of α- and β-Dihydroartemisinin



Conclusions

- 蒸発光散乱検出器 (ELSD) を用いることにより、UV 吸収を持たない Artemether 類 5 種の同時分析が、KINETEX カラムとグラジエント法を用いることにより可能となった。
- 市販の Artemether と Lumefantrine の合剤 (Riamet 錠) の ELSD 検出器による同時定量が、イオンペア試薬を用い揮発性を抑制することにより可能となった。

Results and Discussion

ELSD の検定温度の検討
Artemether のピーク強度は検定温度が高くなるに従い弱くなり、60°C で 1% である。また、Artesunate 以外の化合物も同様の温度に感応な傾向を示した。
これに対し Artesunate は温度による強度変化は検定温度 60°C で 90% 程度の減少である。これは、それぞれの揮発性の違いに起因すると思われる。
検定温度 50°C では検量線の傾きが変化し、明らかに高温になるに従い検出感度が低下していることが示された。Artemether 類の ELSD 検出器の検定温度は 30°C が最適である。
カラム温度、TFA の影響
Artemether 定量へのカラム温度の影響を検討したが、いずれのカラム温度 (60°C、50°C および 40°C) でも Artemether の定量性は影響がないことが確認された。
一方、α-およびβ-Dihydroartemisinin の分離は温度が高いほど良好であった。また、TFA 濃度が高いほど分離は悪くなった。α-およびβ-体を分離せず定量する場合は、200 mM TFA を水系溶媒に加えることとした。
カラムの選択
Artemisinin およびその誘導体を分離するために、KINETEX が最も適していた。インクテックでは分析時間が長くなるため、グラジエント法を採用した。
Riamet 錠の定量
イオン対試薬として PFPA-8 を用いることにより、Artemether の揮発性が押さえられ、一緒に配合されている Lumefantrine との同時定量が可能となった。

Fig. 4 Typical chromatograms of Artemether and related compounds

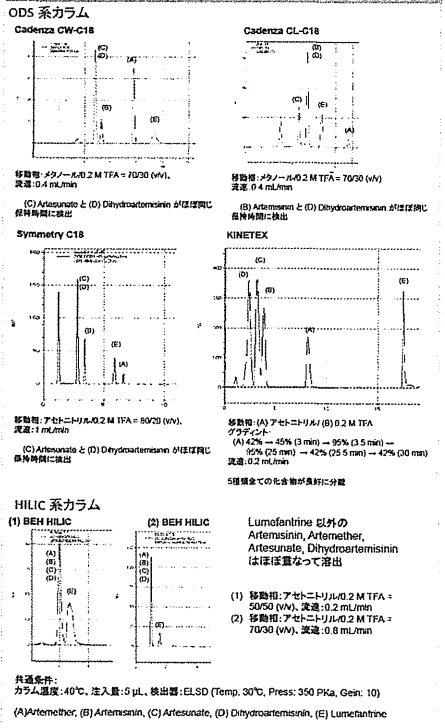
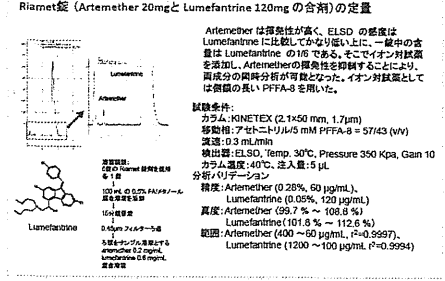


Fig. 5 Simultaneous determination of Riamet Tablet



Acknowledgements

本研究は厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業 (H22-政策創薬一般-003) の一部として行ったものである。

熱帯病流行地における治療薬使用状況と問題点

研究分担者 大前比呂思 国立感染症研究所・寄生動物部 室長

研究要旨 日本国内における寄生蠕虫症の実態は、感染症法に基づく届け出や食中毒事例の届け出などでは、把握することは難しい。また、寄生蠕虫症での駆虫剤の保険適応は、国際基準と必ずしも合致しない。そこで、約 100 万人のレセプトデータの解析を中心に、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を調査・解析した。国内での寄生蠕虫症診療での対象疾患は蟯虫症が多く、使用薬剤でもパモ酸ピランテルが多かったが、確定診断数に比して処方数は少なかった。処方数が少ない他の薬剤については、この傾向はさらに明らかで、吸虫症や条虫症の多くに治療効果が認められるプラジカンテルの国内処方数は限られており、アルベンダゾールやメベンダゾールと同様、実際の必要数よりもかなり少ない可能性も指摘された。今後は、国際基準に即した、ベンズイミダゾール系薬剤やプラジカンテルの適応拡大が、検討されるべきであろう。また、全国からの届け出データからみると、食中毒の原因寄生虫として、アニサキスは最近急増する傾向を示したが、レセプトデータからは、その傾向は確認されなかった。

A 研究目的

現在、寄生虫に関する日本国内での公的報告は、感染症法に基づく届け出及び食中毒事例の届け出によるものに限られている。特に寄生蠕虫症については、IV類感染症に分類されるエキノコックス症を除き、実態を把握することは難しい。また、住血吸虫症治療薬：プラジカンテルの使用に代表されるように、国際的には WHO の Essential drug list に記載されるような薬剤であっても、日本国内では主要な対象疾患に保険適応がないような薬剤もある。そこで、約 100 万人のレセプトデータの解析を中心に、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を調査・解析することを目指した。

B 研究方法

日本医療データセンター（株式会社）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）を対象とし、寄生蠕虫症関連の確定病名がついている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、比較して検討した。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記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、イベルメクチンについて、実際の処方数を治療効果が広く認められている寄生虫の診断数と比較して解析した。

日本国内における寄生蠕虫症に対する主たる保険適応は、パモ酸ピランテルが蟯虫症、回虫症、鉤虫症などの線虫症、プラジカンテルが、肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症といった吸虫症（ただし、住血吸虫は記載されず）と、2種類の駆虫剤

が複数の蠕虫症に適応がある。また、アルベンダゾールはエキノコックス症（包虫症）、イベルメクチンは糞線虫症、メベンダゾールは鞭虫症といった寄生蠕虫症に各々保険適応が認められている。

C 結果

日本国内での寄生蠕虫症診療では、圧倒的に蠕虫症が多く、使用薬剤でもパモ酸ピランテルが多くなった（表1）。しかしながら、蠕虫症、回虫症、鉤虫症の患者総数は、パモ酸ピランテル処方例の数よりも多かった。また、100万人を対象とした調査では、アニサキス症と診断された例は、最近3年間で横ばいもしくは漸減傾向を示しているが、全国の食中毒届出例でみると、アニサキス症は、最近急増傾向を示している（表1, 2）。また、イベルメクチンの処方例が多いが、これは、糞線虫症ではなく専ら疥癬を対象として投与されていると推測される。

吸虫症については、診断されている例が少ないが、プラジカンテルの処方数は、確定診断数よりもさらに少なかった（表3）。条虫症についても似たような傾向が示され、確定診断例も少ないが、薬剤の処方数はさらに限られていた（表4）。

D 考察

日本国内では、確定病名のついた寄生蠕虫症例の数に比して、国内では、抗蠕虫薬の処方数は総じて少ない傾向を示した。線虫症の場合、鉤虫症には、パモ酸ピランテル、鞭虫症にはメベンダゾールが保険適応となっているが、国際的には、消化管寄生線虫にはメベンダゾールやアルベンダゾールなど、ベンズイミダゾール系薬剤が第1選択となることが多い。国内では、蠕虫症を中心に、線虫症には専らパモ酸ピランテルが処方されて

いると考えられが、最近、パモ酸ピランテルで複数回治療しても、駆虫できなかった蠕虫症や鉤虫症の例が報告されている。消化管寄生線虫への効果は、アルベンダゾール、メベンダゾール、パモ酸ピランテルの順であることは、途上国で行われた集団治療の現場からの報告からも、明らかと言える。今後は、日本国内においても、消化管寄生線虫症に対するベンズイミダゾール系薬剤の使用適応の拡大を考えた方がよいと思われる。また、プラジカンテルは、吸虫症や条虫症の多くに治療効果が認められる薬剤だが、日本国内においては、処方数はかなり限られていた。アルベンダゾールやメベンダゾールと同様、プラジカンテルの処方数は、実際の必要数よりも少ない可能性が高い。

とはいえ、近年、消化器系寄生虫症をめぐる国内の治療薬の状況は大きく改善している。2002年12月に、糞線虫症を保険適応としてイベルメクチンが市販され、2006年8月には、疥癬も保険適応となった。消化管寄生原虫症に対する薬剤の保険適応は長く課題であったが、2012年2月、公知申請の結果、ようやく赤痢アメーバ症とジアルジア症に対するメトロニダゾールの保険適応が認められている。今後は、海外での情報収集にも努めながら、国内での使用状況を確認して、寄生蠕虫症においても、国際的動向と国内での実態にあった保険適応の拡大がはかれるべきと考える。

E 結論

レセプトデータの解析を中心に、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を調査・解析した。国内での寄生蠕虫症診療では蠕虫症が多く、使用薬剤でもパモ酸ピランテルが多かった。プラジカンテルは、吸虫症や条虫症の多くに治療効果が認め

られる薬剤だが、国内での処方数は限られており、アルベンダゾールやメベンダゾールと同様、実際の必要数よりも少ない可能性が指摘された。国内の蟯虫症や鉤虫症治療でも、パモ酸ピランテルは、従来から治療失敗例の報告はあり、今後は、国際標準に即した、ベンズイミダゾール系薬剤やプラジカンテルの適応が拡大されるべきであろう。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会・研究会発表

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 for 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 for Asian Schistosomiasis +, October 2012, Hanoi, Vietnam

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案件登録 なし
3. その他 なし

表1 日本国内での寄生線虫症の報告と駆虫薬の処方状況

	2010	2011	2012
鉤虫症	0	0	1
回虫症	7	9	4
糞線虫症	2	2	1
鞭虫症	2	1	0
蟯虫症	412	361	62
アニサキス症	64	53	14
他の腸管線虫症	5	3	2
内臓幼虫移行症	4	4	2
顎口虫症	1	0	1
腸管寄生虫症 詳細不明	78	111	27
疥癬症	183	163	49
アルペンダゾール	1	1	1
イベルメクチン	123	97	31
ピランテルパモエート	340	304	46
メペンダゾール	1	0	0

対象者 100 万人での報告 2012 年は1～6月の集計

表2 食中毒の届け出(食中毒:病院物質「その他」寄生虫を抜粋)

年	食中毒 届出総数 事件数 (患者数)	病因物質 [その他] 事件数 (患者数)	アニサキス 事件数 (患者数)	肺吸虫 事件数 (患者数)	旋尾線虫 事件数 (患者数)	クドア 事件数 (患者数)	住肉胞子虫 事件数 (患者数)
1999	2,697 (35,214)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2000	2,247 (43,307)	5 (53)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2001	1,928 (25,862)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2002	1,850 (27,629)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2003	1,585 (29,355)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2004	1,666 (28,175)	5 (8)	4 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2005	1,545 (27,019)	8 (8)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2006	1,491 (39,026)	7 (23)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2007	1,289 (33,477)	8 (20)	6 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2008	1,369 (24,303)	17 (47)	14 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2009	1,048 (20,249)	17 (19)	16 (18)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
2010	1,254 (25,972)	28 (29)	28 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2011*	1,068 (21,700)	69 (519)	34 (35)	0 (0)	0 (0)	33 (473)	2 (11)

*: クドア (*Kudoa septempunctata*) と住肉胞子虫 (*Sarcocystis fayeri*) に関する厚労省からの通知「生食用生鮮食品による病因物質不明有症事例への対応について」が発出されたのは 2011 年 6 月 17 日

表3 日本国内での寄生吸虫症の報告と駆虫薬の処方状況

	2010	2011	2012
日本住血吸虫症	2	2	1
セルカリア皮膚炎	1	1	0
住血吸虫症 (計)	3	3	1
肝吸虫	0	0	1
肝蛭	1	0	0
肥大吸虫症	1	1	1
他の明示された吸虫症	1	1	1
吸虫症、詳細不明	1	1	0
他の吸虫症 (計)	4	3	3
吸虫症 (総計)	7	6	4
プラジカンテル	4	5	2

対象者 100 万人での報告 2012 年は1～6月の集計

表4 日本国内での寄生条虫症の報告と駆虫薬の処方状況

	2010	2011	2012
エキノкокクス症	0	1	0
有鉤条虫症	1	1	1
無鉤条虫症	1	2	1
裂頭条虫症及び孤虫症	2	7	3
条虫症、詳細不明	0	2	1
条虫症 (総計)	4	13	6
アルベンダゾール	1	1	1
プラジカンテル	4	5	2
メベンダゾール	1	0	0

対象者 100 万人での報告 2012 年は1～6月の集計

最新の治療情報の収集・解析と還元

研究分担者 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 国内未承認薬が使用されたトキソプラズマ症について解析を行った。AIDS 合併のトキソプラズマ症におけるピリメタミンの併用薬には、クリンダマイシンがサルファジアジンに対して優先されるべきであると考えられた。先天性トキソプラズマ症の診断と治療に関する指針作成のため、更なる検討が必要である。重症マラリアの第一選択薬であるアーテスネート注射薬は欧米 GMP 基準を満たす製剤が現時点でないが、我が国への導入の可能性を継続して検討していく必要がある。

A. 研究目的

1) トキソプラズマ症の解析

日和見感染症や母子感染症として発症するトキソプラズマ症に対する標準治療薬（サルファジアジン、ピリメタミン）は本邦で未承認であるため、本研究班が保管している。複雑な病態と疾患の希少さゆえに、本症は現在でも病型毎に統一した診断基準や治療指針はなく、本邦での薬剤使用経験についても少ないのが現状である。本研究班には同薬による治療成果を公表するとともに、十分な薬剤情報を提供することが求められている。

2) アーテスネート注射薬の調査

重症マラリアの治療薬として、アーテスネート静注薬が国際的に標準となりつつあるが、本邦での使用経験はきわめて限られている。中国とともに同薬を早い時期から導入してきたベトナムで使用状況に関する調査を実施し、本邦への導入可能性について検討する。

B. 研究方法

1) 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。

我が国における後天性トキソプラズマ症の治療の現状（非 AIDS 症例）

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非 AIDS 症例 8 例と、本邦における既報告の非 AIDS 症例 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調査した。

我が国における後天性トキソプラズマ症の治療の現状（AIDS 症例）

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 AIDS 症例 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 定量の結果も調査した。

我が国における先天性トキソプラズマ症の治療の現状

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、治療効果について調査した。

2) アーテスネート注射薬の調査

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、アーテスネートの熱帯熱マラリアに対する使用状況、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。

C. 研究結果

1) トキソプラズマ症の解析

我が国における後天性トキソプラズマ症の治療の現状(非 AIDS 症例)

対象は男性 9 例、女性 9 例であり、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。有害

表 1. 後天性トキソプラズマ症(非 AIDS)患者における薬剤使用状況 (n=18)

第一治療選択		有害事象		完遂率
		あり	なし	
PYR (n=12)	+SDZ (n=11)	6*/11	5/11	10/11
	+CLDM (n=1)	0/1	1/1	1/1
ST 合 剤 (n=4)	併用なし (n=2)	0/2	2/2	0/2
	+CLDM (n=2)	0/2	2/2	0/2
その他	(n=2)	0/2	2/2	2/2

PYR; ピリメタミン, SDZ; サルファジアジン

CLDM; クリンダマイシン

*有害事象の内訳(重複を許す);(1)骨髄抑制 4 例,(2)腎機能障害 3 例,(3)低 Na 血症 1 例,(4)悪心/嘔吐 1 例。

表 2. 後天性トキソプラズマ症例(AIDS)における薬剤使用状況 (n=18)

第一治療選択		有害事象		完遂率
		あり	なし	
PYR (n=16)	+CLDM (n=12)	5*/12	7/12	7/12
	+SDZ (n=4)	4**/4	0/4	0/4
ST 合剤単剤 (n=2)		0/2	2/2	0/2

有害事象の内訳(重複を許す);*(1)皮疹 2 例,(2)発熱 1 例,(3)腎機能障害 1 例,(4)骨髄抑制 1 例,(5)食欲低下 1 例,(6)振戦 1 例.***(1)皮疹 2 例,(2)骨髄抑制 1 例,(3)血尿。

事象は 11 例中 6 例(54.5%)にみられたが、ほとんどは薬剤の減量や一時的な休薬をすることで、初期治療を完遂できた(表 1)。

我が国における後天性トキソプラズマ症の治療の現状(AIDS 症例)

対象は男性 15 例、女性 3 例であり、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/μL であり、HIV 定量の中央値は 180,000 copies/mL であった。薬剤の有害事象は 9 例(50.0%)に認められ、半数を超える症例で治療薬の変更が必要であった(表 2)。

我が国における先天性トキソプラズマ症の治療の現状

各症例の年齢および症状/所見は多彩であり、診断根拠についても統一されたものはなく、それぞれで臨床診断がなされていた。特に治療効果の判定は困難であり、投薬期間についてもばらつきがみられた(表 3)。

2) アーテスネート注射薬の調査

成人・小児での用法・用量

(静注)重症熱帯熱マラリアに用いる。初回 2.4 mg/kg, 12 時間後 1.2 mg/kg, 24 時間後 1.2