

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Development of optimal medical care network for the diagnosis and treatment of tropical and parasitic diseases in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学医学部 教授 丸山 治彦

所属 役職 氏名：(英語) National University Corporation University of Miyazaki, Professor, Haruhiko Maruyama

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 研究総括および寄生虫症の血清疫学と治療の評価

開発課題名：(英語) Research management, Seroetiology of parasitic diseases in Japan and evaluation of the treatment.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学医学部 教授 丸山 治彦

所属 役職 氏名：(英語) National University Corporation University of Miyazaki, Professor, Haruhiko Maruyama

分担研究 (日本語) 国内未承認薬の輸入・管理・供給

開発課題名：(英語) Importation, management and distribution of unlicensed drugs for parasitic diseases

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 医長 加藤 康幸

所属 役職 氏名：(英語) National Center for Global Health and Medicine, Chief Physician, Yasuyuki Kato

分担研究 (日本語) 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

開発課題名：(英語) Efficacy and safety of nationally unlicensed medicines, and adequate provision of the information

研究開発分担者 (日本語) 結核予防会新山手病院 科長 木村 幹男

所属 役職 氏名：(英語) Chief, Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital,

分 担 研 究 （日本語）マラリアの診断および治療に関する探索的研究
開 発 課 題 名 : （英 語）investigation of diagnosis and treatment of malaria

研究開発分担者 （日本語）獨協医科大学越谷病院臨床検査部 主任教授 春木 宏介
所属 役職 氏名 : （英 語）Professor, Department of laboratory medicine, Dokkyo medical
university Koshigaya hospital, Kousuke Haruki

分 担 研 究 （日本語）分子分類による原虫感染症診断法の標準化及び実証試験
開 発 課 題 名 : （英 語）Standardization of molecular detection methods for protozoan
diseases and validation for their clinical use

研究開発分担者 （日本語）金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授 所 正治
所属 役職 氏名 : （英 語）Faculty of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and
Health Sciences Associate Professor, Masaharu Tokoro

II. 成果の概要（総括研究報告）

<和文>

本研究の目的は、わが国において熱帯病・寄生虫症の診断治療体制を確立して国内外の疾患に対応することである。そのために、①治療、②検査診断、③情報収集に関して研究開発を実施した。

①国内未承認薬による治療（坂本「国内未承認薬の品質確保に関する研究」、加藤「国内未承認薬の輸入・管理・供給」、木村「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」）

輸入熱帯病および国内発生の寄生虫疾患に対し国内未承認薬の使用を含めた治療を実施した。2016年度の登録症例は34症例で、マラリア23例、トキソプラズマ症8例、肝蛭症3例であった。抗マラリア薬アルテメテル/ルメファントリン配合錠（リアメット錠）が承認されたことによりクロロキンを除くすべての経口の抗マラリア薬が入手可能になり、トキソプラズマ症の比重が高くなった。リアメット錠の成分検定で、アルテメテルとルメファントリンのほか、主要な添加剤と思われるHPMCの錠剤内分布特性を評価することができた。

重篤有害事象の報告は2件で、いずれもキニーネ注射薬が投与された熱帯熱マラリア症例における死亡であった。キニーネの安全性に関して2002～2016年の43症例を分析したところ、副作用有13例、無25例、不明5例であった。多くはいわゆるシンコニズムでQT延長もみられた。G6PD欠損症のスクリーニングは3例実施したが欠損例はなかった。

②検査診断法の研究開発（春木「マラリアの診断および治療に関する探索的研究」、所「分子分類による原虫感染症診断法の標準化及び実証試験」）

海外で使用されているマラリア迅速診断キットの有効性を検討した。59例に使用し5例が陽性で、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率ともに100%であった。マラリア以外の寄生虫感染症では、幅広く原虫と蠕虫症の臨床検体からの分子同定を実施し、従来から使用されてきた分子同定手法の改善も達成できた。さらに、組換え抗原を用いた抗寄生虫抗体検査で、糞線虫症で有望な結果が得られた。

③寄生虫疫学データ解析（丸山「寄生虫症の血清疫学と治療の評価」、森嶋「日本および熱帯病流

行地における寄生虫症疫学データの収集・解析」)

日本国内の代表的な食品由来寄生虫症である動物由来回虫症と肺吸虫症について、2001年から2015年までの症例をまとめた。その結果、動物由来回虫症 911 症例の解析では、欧米と違って患者は小児に少なく成人男性に多いことと、近畿地方に患者発生が多いことを明らかにした。感染源は牛の生肉あるいは生レバーが最も疑わしかった。肺吸虫症では感染源としてのシカ肉の重要性が明らかになり、シカ肉関連肺吸虫症は、岐阜県、大分県、兵庫県、京都府の山間部にのみ患者がみられた。この中で岐阜県山間部のニホンジカの抗体検査で抗肺吸虫特異抗体が証明され、しかも肺吸虫の待機宿主（感染源）であることが証明できた。

寄生虫症の国内動向について疾病関連統計および各種データベースを対象に寄生虫症の収載状況を調べた。しかしながら各データベースは感染に関わる疫学的背景情報は十分でなかったため、個別疾患について症例文献を検索し、情報を蓄積した。

<英文>

Our mission is to establish optimal medical care network for rare imported and domestic parasitic diseases in Japan. In order to archive this purpose, we imported nationally unlicensed medicines for the treatment, which are used in standard treatment protocols in European and North American countries, and, evaluated efficacy and in safety of them in Japanese patients. As for the diagnosis, we introduced rapid diagnosis test kits for malaria, performed PCR-based molecular diagnosis for protozoan and parasitic worm infections. We also conducted etiological survey of parasitic diseases in Japan.

1) **Treatment with Nationally Unlicensed Medicines** (Sub-projects: ‘Importation, management and distribution of unlicensed drugs for parasitic diseases’, ‘Efficacy and safety of nationally unlicensed medicines, and adequate provision of the information’)

Between April 2016 and March 2017, 34 patients (24 malaria, 8 toxoplasmosis, and 3 fasciolosis) were treated with imported medicines, which remain unlicensed in Japan, at hospitals across the nation belonging to the Research Group. Two severe adverse events were reported, both of which were fatal cases of severe falciparum malaria. Because primaquine and artemether-lumefantrine tablets were put on market in June 2016 and March 2017, respectively, all oral anti-malaria drugs, except for chloroquine, are now available. We expect that toxoplasmosis will become a major disease in our study.

We analyzed clinical reports of 43 cases treated with injectable quinine between 2002 and 2016. Adverse side effects were reported in 13 cases, in which major adverse side effects was so-called cinchonism, including nausea, vomiting, and tinnitus, followed by prolonged QT in ECG.

Non-destructive testing for components distribution in each tablet was established for artemether-lumefantrine (Riamet®), which would enable the identification of low quality or fake medicine.

2) **Research and Development of Laboratory Diagnosis** (Sub-projects: ‘Investigation of diagnosis and treatment of malaria’, ‘Standardization of molecular detection methods for protozoan diseases and validation for their clinical use’)

We tested malaria rapid diagnosis test (RDT) kits (BinaxNOW® Malaria), still unlicensed in Japan, in 59 patients who were suspected as having malaria. Five cases were positive for malaria antigen in RDT, who were confirmed infection by microscopic examination. Positive predictive value (PPV) as well as negative predictive value (NPP) were 100% as in our previous study.

Beside malaria, we established PCR-based DNA diagnosis method for most of the protozoan and worm infections. We obtained promising results in antibody test for strongyloidiasis with a recombinant antigen.

3) *Etiology of Parasitic Diseases in Japan* (Sub-projects: ‘Seroetiology of parasitic diseases in Japan and evaluation of the treatment’, ‘Data collection and analysis of epidemiology of parasitic diseases in Japan and other endemic areas’)

We conducted retrospective studies on larva migrans syndrome (LMS) and paragonimiasis in Japan in the last 15 years. It turned out that LMS caused by *Toxocara* or *Ascaris* is primarily a disease of adult males in Japan, but not children as in Western countries. Patients probably acquired infections by eating raw or undercooked animal meat/liver. In paragonimiasis, we found that substantial portion of Japanese patients infected by consuming raw venison, which is called ‘*shika-sashi*’, in Japan. Overall contribution of venison was estimated to be 6.8% to 20.0%, which was particularly high in mountainous regions of Gifu and Oita.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 6 件、国際誌 15 件）

1. Kobayashi T, Hayakawa K, Kato Y. A 41-year-old man with fever and dark-coloured urine. J Travel Med. 2016, 23 pii:taw004
2. 馳 亮太, 伊藤慎浩, 福田和司, 所 正治, 永元健啓. 確定診断に PCR 検査が有用であったアメーバ性肝膿瘍の 1 例. 日本臨床寄生虫学会誌 2016, 27(1), 84-6.
3. Matono T, Kato Y, Yotsu R, Ohmagari N. Tungiasis: diagnosis at a glance. Lancet. 2016, 388, 275.
4. Nguyen YTH, Wang Z, Maruyama H, Horii Y, Nonaka N, Yoshida A. Evaluation of real-time PCR assay for the detection of *Ascaris suum* contamination in meat and organ meats. J Food Saf, 2016, published online: DOI: 10.1111/jfs.12306. (in press)
5. Yoshida A, Hombu A, Wang Z, Maruyama H. Larva migrans syndrome caused by *Toxocara* and *Ascaris* roundworm infections in Japanese patients. 2016, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Vol. 35(9):1521-1529, DOI 10.1007/s10096-016-2693-x.
6. Matey EJ, Tokoro M, Mizuno T, Matsumura T, Nagamoto T, Bi X, Oyombra JA, Sang WK, Songok EM, Ichimura H. Positive correlation of HIV infection with *Giardia intestinalis* assemblage B but not with assemblage A in asymptomatic Kenyan children. AIDS. 2016, 30(15), 2385-7.
7. 木村幹男, 高田修嗣. 英国の院内感染対策を垣間見て. 複十字 2016, No. 371 (2016.11), 18-21.
8. Yoshida A, Kikuchi T, Nakagaki S, Maruyama H. Optimal ELISA antigen for the diagnosis of *Ascaris suum* infection in humans. Parasitol Res, 2016, Vol. 115(12), 4701-4705.
9. Yoshida A, Matsuo K, Moribe J, Tanaka R, Kikuchi T, Nagayasu E, Misawa N, Maruyama H. Venison, another source of *Paragonimus westermani* infection. Parasitol Int, 2016, Vol. 65(6 Pt A), 607-612, doi: 10.1016/j.parint.2016.09.009.
10. Kikuchi T, Hino A, Tanaka T, Aung MP, Afrin T, Nagayasu E, Tanaka R, Higashiarakawa M, Win KK, Hirata T, Htike WW, Fujita J, Maruyama H: Genome-Wide Analyses of Individual *Strongyloides stercoralis* (Nematoda: Rhabditoidea) Provide Insights into Population Structure and Reproductive Life Cycles. 2016, PLoS Negl Trop Dis 10, e0005253
11. Yoshikawa H, Tokoro M, Nagamoto T, Arayama S, Asih PB, Rozi IE, Syafruddin D. Molecular survey of *Blastocystis* sp. from humans and associated animals in an Indonesian community with poor hygiene. Parasitol Int. 2016, 65(6 Pt B), 780-84.
12. Kaya D, Yoshikawa M, Nakatani T, Tomo-Oka F, Fujimoto Y, Ishida K, Fujinaga Y, Aihara Y, Nagamatsu S, Matsuo E, Tokoro M, O uji Y, Kikuchi E. *Ancylostoma ceylanicum* hookworm infection in Japanese traveler who presented chronic diarrhea after return from Lao People's Democratic Republic. Parasitol Int.

2016, 65(6 Pt A), 737-40.

13. Matsubayashi M, Sasagawa Y, Aita T, Tokoro M, Haritani M, Shibahara T. First report of mixed *Entamoeba polecki* (ST 1) and *E. suis* infection in piglets shedding abnormal feces by histopathological and molecular surveys. Acta Parasitol. 2016, 61(4), 665-70.
14. Imai K, Misawa K, Matsumura T, Fujikura Y, Mikita K, Tokoro M, Maeda T, Kawana A. Progressive HIV-associated Cholangiopathy in an HIV Patient Treated with Combination Antiretroviral Therapy. Intern Med. 2016;55(19):2881-2884.
15. 志波大輝, 篠原浩, 片浪雄一, 山元佳, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 大曲貴夫, 加藤康幸. 熱帯熱マラリアに電撃性紫斑病による四肢末梢壊死を合併した 1 例. 日本臨床寄生虫学会誌. 2016;27,99-104.
16. 木村幹男, 高田修嗣, 中村(内山)ふくみ. 英国における旅行医学の取り組み --第 6 回北ヨーロッパ旅行医学会議の演題から--. モダンフィジシャン 2016, 36, 1227-9.
17. 古賀道子, 木村幹男. マラリア治療におけるアーテミスニン系薬. 臨床と微生物. 2016, 43, 272-5.
18. 日谷明裕, 党雅子, 本田なつ絵, 叶一乃, 春木宏介. テキストマイニングを用いた統計学的解析: 旅行ガイドブックのマラリアに関する記述. 日本渡航医学会誌. 2016;10: 1-7.
19. Tada T, Hitani A, Hosono Honda N, Haruna S, Yoshimura T, Haruki K, Tanaka Y. A case of falciparum malaria : Acute hearting loss as the initial symptom. Journal of Infection and Chemotherapy. 2017;23: 56-58.
20. Tsubokawa, D., Hatta, T., Kikuchi, T., Maeda, H., Mikami, F., Alim, M.A., Maruyama, H. and Tsuji, N. Venestatin, a Ca⁺⁺-binding protein from the parasitic nematode *Strongyloides venezuelensis*, is involved in the larval migration process. 2017, *International Journal for Parasitology*.
21. Tsuboi M, Koizumi N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N, Kato Y. Imported *Leptospira licerasiae* infection in traveler returning to Japan from Brazil. Emerg Infect Dis. 2017, 23, 548-549.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in imported malaria – The Japanese experience –. Poster, Fukumi Nakamura-Uchiyama, Mikio Kimura, Yasuyuki Kato, Michiko Koga, Haruhiko Maruyama. 6th Northern European Conference on Travel Medicine. 2016/6/1～2016/6/4, London, 国外.
2. Imported malaria in pregnant women in Japan. Poster, Mikio Kimura, Shuji Takada, Michiko Koga, Chihiro Hasegawa, Yasuyuki Kato, Haruhiko Maruyama. 6th Northern European Conference on Travel Medicine. 2016/6/1～2016/6/4, London, 国外.
3. 熱帯熱マラリアに電撃性紫斑病による四肢末梢壊死を合併した 1 例, 口頭, 志波大輝, 篠原浩, 片浪雄一, 山元佳, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 大曲貴夫, 加藤康幸, 第 27 回日本臨床寄生虫学会大会, 2016/6/18, 国内.
4. ウエステルマン肺吸虫症の原因食品としてのシカ肉の可能性, 口頭, 吉田彩子, 松尾加代子, 長安英治, 丸山治彦, 第 26 回日本臨床寄生虫学会大会(宇都宮市), 2016/6/20, 国内.
5. 新規プライマーを用いた未同定遺伝子型大腸アメーバの探索, 口頭, 邊見詩帆, 所正治, Din Syafruddin, 第 34 回北陸病害動物研究会, 2016/7/2, 国内.
6. エンテロモナスの種内多型解析, 口頭, 永元健啓, 所正治, Din Syafruddin, 第 34 回北陸病害動物研究会, 2016/7/2, 国内.
7. 国立国際医療研究センターにおける日本人渡航者の腸管原虫症の診療経験, 口頭, 武藤義和, 忽

- 那賢志, 加藤康幸, 大曲貴夫. 第 20 回日本渡航医学会学術集会, 2016/7/23, 国内.
8. ミニシンポジウム「渡航相談対応や保健指導の看護職のスキルアップ」- 〈教育講演〉トラベルヘルスアドバイスの“理論”. 口頭, 木村幹男. 第 20 回日本渡航医学会学術集会(倉敷市), 2016/7/23, 国内.
 9. 血清疫学的手法による鶏肉・内臓を介したヒトの動物由来回虫症への感染リスク評価, 口頭, 吉田彩子, Yen Thi Hoang Nguyen, 丸山治彦, 堀井洋一郎, 野中成晃, 第 159 回日本獣医学会学術集会(藤沢市), 2016/9/6~2016/9/8, 国内.
 10. 肉用牛におけるトキソカラ属回虫、豚回虫感染の血清学的、分子生物学的検討, 口頭, 田中舜, 吉田彩子, 三澤尚明, 堀井洋一郎, 丸山治彦, 森友靖生, 野中成晃, 第 159 回日本獣医学会学術集会(藤沢市), 2016/9/6~2016/9/8, 国内.
 11. Candidate antigens for specific detection of ascarid infection in chickens. 口頭, Yen Thi Hoang Nguyen, Ayako Yoshida, Haruhiko Maruyama, Yoichiro Horii, Nariaki Nonaka, 第 159 回日本獣医学会学術集会(藤沢市), 2016/9/6~2016/9/8, 国内.
 12. 旅行者下痢症の発症に関与する因子の探索-旅行中の飲食物との関連について, ポスター, 党雅子, 日谷明裕, 藤井淑子, 本田なつ絵, 叶一乃, 貫田宗男, 春木宏介, 第 7 回国際観光医療学会学術集会(舞浜・千葉), 2016/10/8, 国内.
 13. テキストマイニングを用いた統計学的解析: 旅行ガイドブックのマラリアに関する記述 Statistical Analysis of Transcribed Date in Japanese Travel Guidebooks Using Test Mining Approach: Decription of Malaria, ポスター, 日谷明裕, 党雅子, 本田なつ絵, 叶一乃, 春木宏介, 第 7 回国際観光医療学会学術集会(舞浜・千葉), 2016/10/8, 国内.
 14. 途上国に分布する多様な腸管寄生原虫を検出する, 口頭, 所 正治, 第 72 回日本寄生虫学会西日本支部大会, 2016/10/15, 国内.
 15. A retrospective study on efficacy and safety of albendazole for larva migrans syndrome caused by ascarid nematodes in Japan. 口頭, Amy Hombu, Ayako Yoshida, Eiji Nagayasu, Mika Kuroki, Haruhiko Maruyama, 第 69 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 66 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会(佐賀市), 2016/11/5~2016/11/6, 国内.
 16. Development of Luciferase Immunoprecipitation Systems (LIPS) for serodiagnosis of Toxoplasmosis. 口頭, Khin Myo Aye, Minami Baba, Eiji Nagayasu, Ayako Yoshida, Yasuhiro Takashima, Haruhiko Maruyama, 第 69 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 66 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会(佐賀市), 2016/11/5~2016/11/6, 国内.
 17. 肉用鶏における動物由来回虫症原因虫種に対する抗体保有状況の検討, 口頭, 吉田彩子、早田弥生、Yen Thi Hoang Nguyen、丸山治彦、野中成晃, 第 10 回蠕虫研究会(熱海市), 2016/11/18~2016/11/19, 国内.
 18. 熱帯病治療薬研究班に登録された先天性および小児トキソプラズマ症 (2013-2016 年), 口頭, 山元佳, 片浪雄一, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 忽那賢志, 大曲貴夫, 加藤康幸, 木村幹男, 丸山治彦, 第 48 回日本小児感染症学会学術集会, 2016/11/20, 国内.
 19. Intestinal protozoan infections and HIV infection, 口頭, Masaharu Tokoro, Tetsushi Mizuno, Takehiro Nagamoto, Joko Hendarto, Elizabeth Jemaiyo Matey, Hiroshi Ichimura, Elijah Maritim Ssngok, The 14th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses (国際学会), 2016/11/26, 国内.
 20. Molecular taxonomic analysis of Retortamonas spp. detected from humans and related animals in Indonesia: Collection of novel references, 口頭, Joko Hendarto Tukimin, Takehiro Nagamoto, Tetsushi Mizuno, Din Syafruddin, Masaharu Tokoro, The 14th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses (国

際学会) , 2016/11/26, 国内.

21. Survey on helminthic zoonosis associated with dogs in Lower Myanmar. 口頭, Nagayasu E, Myo Pa Pa Thet Hnin Htwe Aung, Wah Win Htike, Haruhiko Maruyama: Third Myanmar-Japan International Symposium, Patheingyi, Myanmar, 2016/12/6, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 類似画像解析の医療応用-病原体診断支援、書誌情報検索への活用について-, 所 正治, 第4回 JAIST 金沢駅前セミナー(ポルテ金沢, 金沢), 2017/2/13, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 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
(英語) Development of optimal medical care network for the diagnosis and treatment of tropical and parasitic diseases in Japan

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所寄生動物部 主任研究官 森嶋康之
所属 役職 氏名 : (英語) Yasuyuki Morishima, Senior Research Scientist, Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 宮崎大学・医学部・丸山治彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 1 件)
 - 1. 森嶋康之, 山崎 浩, 大前比呂思, 杉山 広. わが国における単包虫症 : 現状ならびに市販血清診断キットの診断精度. *Clinical Parasitology* 2016, 27, 69-71.
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 - 1. わが国における単包虫症 : 現状ならびに市販血清診断キットの診断精度. 口頭, 森嶋康之, 山崎浩, 大前比呂志, 杉山 広. 第 27 回日本臨床寄生虫学会, 2016/6/18, 国内.
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし
- (4) 特許出願
特になし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 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
(英語) Development of optimal medical care network for the diagnosis and treatment of tropical and parasitic diseases in Japan

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長 坂本 知昭
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences
Division of Drugs, Section Chief, Tomoaki Sakamoto

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者： 国立大学法人宮崎大学・医学部感染症学講座寄生虫学分野・丸山治彦
総括研究報告を参照。

医薬品製造及びサプライチェーンのグローバル化が進む中、最近の医薬品の品質保証における問題として、流通における品質劣化ならびに偽造医薬品の混入の可能性が問題となっている。本研究班においても、海外で市場流通する医薬品を輸入備蓄することから、これらの流通过程における品質劣化などを含めた品質不良・偽造医薬品対策を十分に行い、これらの国内未承認薬が必要な患者の安全性を確保するための検定手法を開発する必要がある。新規に輸入する国内未承認薬は、日本薬局方に準ずる品質規格・基準を確保するための規格及び試験方法を設定し、評価を行うことが原則として不可欠であるが、規格及び試験方法を全て実施するために多くの試料を試験に供しなければならないため、既に輸入、備蓄している国内未承認薬については、最小限の試料数で品質確認が行えるような分析評価手法を導入することが望ましい。そのため、本研究では、前回輸入分の国内未承認薬を対照（標準）とした可能な限り少ない試料数で、ロット更新時及び供給元変更時における品質同等性を評価し、品質劣化ならびに偽造医薬品の混入を検出して患者への投薬を防止できるような、新たな品質確認ツールの開発を行った。そこで、本研究班で H28 年度末まで研究班で備蓄していたリアメット錠を対象として、非破壊分析も可能な分光イメージング手法を用いた有効成分などの錠剤中の分散性を解析することによる市場流通医薬品の品質確認手法について開発を試みた。リアメット錠は、抗マラリア活性を持つアーテメターとルメフェントリンの配合剤であり、

これらの含量比率は 1:6 と異なることから、製造工程中の混合過程において、適切な混合条件からの逸脱により、何れかの有効成分の均質性、特に少ない方の有効成分の錠剤内均質性に影響が生じる可能性がある。そこで錠剤を非破壊で測定可能な近赤外 (near-IR) 光を用いた顕微分光技術 (ケミカルイメージング) を用いることにより、錠剤における 2 種類の有効成分の分散性を品質因子の 1 つとして品質基準との比較を行った。研究班で保管していた Riamet 錠 (アーテメーターとルメファントリンの合剤) を対象として、2 つの有効成分の錠剤における分散性を評価するとともに、主要な添加剤 Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) の分布も併せて近赤外 (near-IR) イメージング法を用いて調べた。その結果、錠剤中含量が約 50w/w% のルメファントリンは錠剤表面に広く分布していたが、約 8.3w/w% のアーテメーターは凝集塊を形成して局所的に分布していることがわかった。また、2 種類の有効成分の標準物質から得たスペクトルとの相関係数を求めることにより、両化合物の錠剤表面の分布を精密に求めることができた。これらのイメージング解析技術の標準化を行うことにより、市場流通医薬品の品質確認に向けたスクリーニング検定手法を提案できるものと考えられた。

(Summery)

As pharmaceutical manufacturing and supply chain globalization progress, the problem of quality deterioration during transportation and the possibility of penetration of counterfeit drugs onto the market will increase in recent quality assurance of pharmaceutical products. Since this research group also imports and stocks medicines that are unapproved drug in Japan but marketed overseas, we must develop a quality check system to detect a substandard and counterfeit drug including quality deterioration in distribution process for patient's safety. It is necessary to establish "the specification and test methods" which has a level correspond to the Japanese Pharmacopoeia and check its quality for the unapproved medicines which are newly imported in the research group. However, a lot of sample will be necessary in order to check all items of "the specification and test methods". Therefore, introduction of an alternative quality evaluation method which needs small sample numbers is desired. In this study, development of a novel quality evaluation approach to identify the quality equivalency by comparison of the distribution profile with that of the previous imported unapproved drug when import of new batch or change of the supplier was examined by using spectroscopic imaging technique.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
該当なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Distribution Analysis of Two Active Pharmaceutical Ingredients in Imported Anti-Malarial Drugs by Near-/Mid-IR Imaging, Poster Presentation, Tomoaki Sakamoto, Hiroko Mineki, Yasuto Fujimaki, Noriko Katori, Naoto Kanbayashi, Shin-ichiro Fukuda, Yukihiro Goda, The 5th Asian NIR symposium, 2016/11/1, 国内.
2. 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第 1 報 抗マラリア合剤 Riamet 錠における 2 主薬成分及び添加剤のテラヘルツ及び近赤外分光/イメージング解析, ポスター, 坂本知昭, 佐々木哲朗, 知久馬敏幸, 香取典子, 合田幸広, 日本薬学会第 137 年会、2017/3/27, 国内.
3. 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第 2 報 国内未承認抗マラリア薬 Riamet 錠の

ラマンスペクトル解析, ポスター, 知久馬敏幸, 坂本知昭, 合田幸広, 日本薬学会第 137 年会、
2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし