



有効で安全なマラリア標準治療薬を全ての妊婦へ ～大規模国際共同研究による抗マラリア薬の妊娠初期の安全性評価～

1. 発表者： 齋藤 真（東京大学医科学研究所 附属先端医療研究センター
感染症分野 助教）

2. 発表のポイント：

- ◆ACT（artemisinin-based combination therapy）は妊娠初期を除くすべての熱帯熱マラリア患者に対して標準治療薬として推奨されています。しかしこれまで、世界保健機構（WHO）のマラリア治療ガイドラインでは、妊娠初期に対しては胎児毒性・催奇形性の懸念から、治療成績の劣るキニンが推奨されてきました。
- ◆本国際共同研究は 10 か国のマラリア蔓延国における妊婦の妊娠初期における臨床データを個人レベルで収集し標準化し、多階層解析の手法を用いて個別データメタ解析を行いました。妊娠初期においても ACT はキニンに比して胎児に対してより安全であることが示唆されました。
- ◆本研究成果に基づき妊娠初期を含むすべての熱帯熱マラリア患者に ACT（特にアルテメテル・ルメファンリン）が推奨されるように WHO ガイドラインが改定され、このより有効で安全な治療薬を使用することでマラリアの感染自体が与える母子への悪影響を軽減することが期待されます。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター感染症分野の齋藤真助教は、妊娠中のマラリア薬の最適化のため、妊娠初期における抗マラリア薬の安全性の解析結果を、[オックスフォード大学](#)、抗マラリア薬の臨床エビデンスの構築に取り組む国際組織「[The WorldWide Antimalarial Resistance Network \(WWARN\)](#)」、リバプール大学との共同成果として公表しました。

アルテミシニンをキードラッグとする多剤併用療法（ACT 注 1）は非常に効果が高く、熱帯熱マラリアの標準治療薬として妊婦を除くすべての患者に推奨されています。しかしながら、これまで胎児毒性・催奇形性の懸念から、より治療効果の劣るキニンが妊婦（妊娠初期）に推奨されてきました。本研究では、世界中から妊娠初期における抗マラリア薬の使用データを収集し、これらを用いて個別データメタ解析（IPD meta-analysis）を行いました。

妊娠第一期においても ACT は、これまで世界保健機構（WHO）のガイドラインで推奨されてきたキニンよりも、胎児に対して同等もしくはより安全であることを明らかにしたものです。

本研究成果は 11 月 25 日（イギリス時間）、欧米の医学雑誌「*The Lancet*」に公表されました。

4. 発表内容：

マラリアの流行地域である熱帯～亜熱帯地域は人口が拡大している地域にも重なり、世界中で毎年1億人以上の妊婦がマラリア流行地域に居住していると推定されています。妊娠中にマラリアに感染すると、母体死亡のリスクが高いのみでなく、胎児死（流産・死産）、早産、胎児発育不全と、母児ともに悪影響を及ぼすことが知られており、どのように感染を防ぐか、感染してしまったらどのように治療してその悪影響を軽減できるかが課題となっています。しかしながら、妊娠中、特に器官形成期である妊娠初期（第一三半期）には胎児毒性・催奇形性の懸念があり、より新しい、効果の優れた薬が使えないことがしばしばあります。

2006年に世界保健機構（WHO）がマラリア治療ガイドラインを制定して以来、ACT（artemisinin-based combination therapy）が熱帯熱マラリアに対する標準治療薬として推奨されてきました。その唯一の例外が妊娠初期の女性であり、動物実験で示唆されたアルテミシニンの胎児安全性への懸念から、キニン（とクリンダマイシンの併用療法）が推奨薬となってきました。しかしながら、主に妊娠中後期のデータを用いた筆者らの以前の研究ではこのキニンの治療失敗率がACTに比べて著しく高く、また忍容性も悪いことが示されており、治療失敗により繰り返しマラリアが再発し、胎児への悪影響が蓄積していく危険性が問題となっていました。また、このごく限られた用途のためにだけキニンを用意しておくことはマラリア蔓延国の医療システムに大きな負担を強いるものでした。

本研究は、10か国の12のコホートから得られた34178人に及ぶ妊婦の既存データを対象として、個別患者データを用いて多階層解析を実施したものです。論文上で発表された結果をまとめるだけのいわゆるメタ解析とは異なり、様々な研究で集められた個別のデータを標準化し、単一のデータセットに集積し、特別な統計手法を用いることであたかも一つも研究と同じようにデータを解析することが可能となります。このことにより、異なる研究デザインで得られた研究データをより適切に解析・要約することが可能であり、元の研究論文で解析が不可能であったような様々なリサーチクエスションに対する統計的検出力も大きくなります。これは特に今回のようにデータの収集が困難な問題に対して特に有効な研究手法で、個別データメタ解析（individual patient data meta-analysis）と呼ばれます。

本研究では、妊娠初期にアーテミシニンを含む何らかの治療薬に曝露した妊婦と、それ以外の抗マラリア薬に曝露した妊婦、いずれにも曝露しなかった妊婦に関して、曝露後のすべての胎児死亡、奇形のリスクについて評価を行いました。

その結果、アーテミシニンを含む治療全体として胎児死亡や奇形のリスクの増加は認められず（調整ハザード比 0.71、95%信頼区間 0.49~1.03）、特にACTや、その中でも最も多くのデータが存在するAL（アルテメテル・ルメファントリン）に関しては標準治療薬であるキニンよりもそれらのリスクが42%（95%信頼区間 8~64%）低いことが示されました（図）。これは、ACTの高い治療効果はマラリアの感染自体による悪影響をある程度緩和できることを示唆しています。先行研究の結果も併せ、ACTはリスク/ベネフィット上キニンより治療有効性、母児への安全性、忍容性、治療期間の短さ、マラリア伝播抑止の上でより優れていることが示されたこととなります。

本研究結果に基づき、WHOのマラリア治療ガイドラインは2006年の初版以降で初めて標準治療薬が変更されました。この改定により、全ての妊婦を含む全患者に対して熱帯熱マラリアの標準治療はACTに統一されることとなります。このことは妊婦のみならず、マラリア蔓延地域における医療システムに対しても大きな負担・煩雑さの軽減となることと期待されます。

最後に、本研究で使用したデータの収集には 20 年以上の歳月を要しており、信頼できる安全性の臨床データを、特にマラリア蔓延地域のような低～中所得国において蓄積することの困難さを物語っています。より稀な有害事象などについて、今後も引き続き抗マラリア薬を始めとする熱帯病治療薬の安全性臨床データの収集を継続していくことが望まれます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：The Lancet

論文タイトル：Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: A systematic review and individual patient data meta-analysis

DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01881-5

URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01881-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01881-5)

著者：

*Makoto Saito^{1,2,3,4}, MD, Rose McGready^{3,5}, MBBS, Professor, Halidou Tinto⁶, PhD, Professor Toussaint Rouamba⁶, PhD, Dominic Mosha⁷, PhD, Stephen Rulisa⁸, PhD, Professor, Simon Kariuki⁹, PhD, Meghna Desai¹⁰, PhD, Christine Manyando¹¹, PhD, Eric M. Njunju¹², MSc, Esperanca Sevens^{13,14}, PhD, Anifa Vala¹⁴, MVD, Orvalho Augusto¹⁴, MPH, Christine Clerk¹⁵, PhD, Edwin Were¹⁶, MD, Professor Sigilbert Mrema⁷, BSc, William Kisinza¹⁷, PhD, Josaphat Byamugisha¹⁸, PhD, Mike Kagawa¹⁸, PhD, Jan Singlovic¹⁹, BSc, Mackensie Yore²⁰, MD, Anna Maria van Eijk²¹, PhD, Ushma Mehta²², PhD, Andy Stergachis²³, PhD, Professor Jenny Hill²¹, PhD, Kasia Stepniewska^{1,2,3}, PhD, Melba Gomes^{24,25}, PhD, Philippe J. Guérin^{1,2,3}, PhD, Professor, Francois Nosten^{3,5}, PhD, Professor, Feiko O. ter Kuile^{1,2,21}, PhD, Professor, *Stephanie Dellicour²¹, PhD

Affiliations

1 WorldWide Antimalarial Resistance Network (WWARN), Oxford, UK

2 Infectious Diseases Data Observatory (IDDO), Oxford, UK

3 Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

4 Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

5 Shoklo Malaria Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mae Sot, Thailand

6 Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)/Clinical Research Unit of Nanoro (CRUN), Nanoro, Burkina Faso

7 Ifakara Health Institute, Rufiji, Tanzania

8 University of Rwanda, University Teaching Hospital of Kigali, Kigali, Rwanda

9 Kenya Medical Research Institute, Centre for Global Health Research, Kisumu, Kenya

10 Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA and India

11 Tropical Diseases Research Centre, Ndola, Zambia

- 12 Copperbelt University, Ndola, Zambia
 - 13 Faculty of Medicine, Eduardo Mondlane University, Maputo, Mozambique
 - 14 Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça, Mozambique
 - 15 School of Public Health, University of Ghana, Dodowa, Ghana
 - 16 Department of Reproductive Health, Moi University, Eldoret, Kenya
 - 17 National Institute of Medical Research, Amani Medical Research Centre, Muheza, Tanzania
 - 18 Department of Obstetrics and Gynaecology, Makerere University, Kampala, Uganda
 - 19 ICON PLC, Prague, Czech Republic
 - 20 VA Los Angeles and UCLA National Clinician Scholars Program, VA Greater Los Angeles Healthcare System HSR&D Center of Innovation, Los Angeles, USA
 - 21 Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK
 - 22 Centre for Infectious Disease Epidemiology and Research, University of Cape Town, Cape Town, Western Cape, South Africa
 - 23 Department of Pharmacy, School of Pharmacy, and Department of Global Health, School of Pharmacy and School of Public Health, University of Washington, Seattle, USA
 - 24 UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases, Geneva, Switzerland
 - 25 School of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.
- §Deceased

6. 問い合わせ先：

＜研究に関するお問い合わせ＞

東京大学医科学研究所 附属先端医療研究センター 感染症分野
助教 齋藤 真（さいとう まこと）
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/people/k0001_02868.html
saito-id@ims.u-tokyo.ac.jp

＜報道に関するお問い合わせ＞

東京大学医科学研究所 国際学術連携室（広報）
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

7. 用語解説：

（注１）多剤併用療法（ACTs）

アルテミシニンベースの多剤併用療法のこと。アルテミシニン（2015年ノーベル医学生理学賞）をキードラッグとし、半減期の長いもう一つの別の作用機序の抗マラリア薬を組み合わせ併用する内服治療法で、非妊婦における熱帯熱マラリアに対する標準治療薬となっている。

8. 添付資料：

図 アーテミスニン系抗マラリア薬と非アーテミスニン系抗マラリア薬の妊娠初期および器官形成期における曝露後の胎児死亡、奇形に関する調整ハザード比

上段：アーテミスニン系抗マラリア薬（ABT）と非アーテミスニン系抗マラリア薬（non-ABT）との比較（全体解析）、下段：アルテメテル-ルメファントリン（AL）とキニンの比較（サブグループ解析）

ABT：artemisinin-based treatment, aHR：adjusted hazard ratio, AL：artemether-lumefantrine, CI：confidence interval, n/N：number of events / number evaluated, NA：not applicable, Non-ABT：non-artemisinin-based treatment

