

## 【総 説】

### 抗マラリア薬研究の進歩

—青高素（チンハオス）とその誘導体の単独および他剤との併用療法—

海老沢 功

元 東邦大学医学部公衆衛生学講座\*

(平成 19 年 6 月 18 日受付・平成 19 年 7 月 20 日受理)

4 種類あるマラリア原虫のうち、生命に危険のある熱帯熱マラリア原虫は世界中に広く分布し、かつ最も代表的な抗マラリア薬であるクロロキン、メフロキン、サルファドキシシ+ピリメタミンの合剤ファンシダール<sup>®</sup>などに耐性を示し、マラリア研究者を悩ませてきた。これに対して中国の古墳、馬王堆から発掘された古文書の解読により発見された漢方薬青高素（チンハオス、アーテミスニン）の分析、合成によって開発されたアーテメータ、アーテエータ、アーテスネイトなどを薬剤耐性熱帯熱マラリアの流行地、タイ、ミャンマー、アフリカなどで単独で使用した成績をまず紹介した。いずれも即効性があり熱帯熱マラリア原虫の速やかな消失が認められたが、単独使用では数%の再燃例が認められることを確認した。

次の段階で上記薬剤に補強的に作用するメフロキンとの併用療法、あるいは補助的に作用するアモダイアキン、アトヴァコン、プログアニル、トリメトプリム、ルメファントリン、ダブソンなどとの併用療法、あるいは合剤、座薬の開発の現状を分析・報告した。患者が再感染しやすい環境にあり、「再燃」と分類される症例が必ず数%出てくる現状では、新薬の効力が持続することを望んで止まない。

日本国内でもアーテメータ+ルメファントリンの合剤（リアメット<sup>®</sup>、コアルテム<sup>®</sup>）がマラリア研究班により輸入・保管されている。

**Key words:** drug-resistant *Plasmodium falciparum*, Quing Hao Su (Chin Hao Su), artemether, lumefantrine, Riamet<sup>®</sup> (Coartem<sup>®</sup>)

抗マラリア薬の開発は細菌に対する抗生物質の開発と同じく、新薬の発見とそれに対する耐性熱帯熱マラリア原虫出現の繰り返しである。クロロキン、薬酸代謝阻害薬とサルファ薬の合剤、次いでメフロキン耐性株の出現にマラリア研究者は悩まされてきた。これに対する朗報として中国の漢方薬青高素（チンハオス）の分析からアーテミスニン（artemisinin）の化学構造が解明され、その誘導体が多数開発された<sup>1,2)</sup>。

#### I. アーテミスニンとその誘導体に対する一般的な評価と用法

セスキテルペン・ラクトン過酸化物に属するアーテミスニン（青高素）とその C10 位の側鎖を変えてつくられ現在マラリア治療に使われているアーテミスニン、アーテメータ（artemether）、アーテエータ（arteether）、アーテスネイト（artesunate）の化学構造をそれぞれ Fig. 1 の I~IV に示す。

薬剤耐性熱帯熱マラリア患者を対象とした治療報告はアーテスネイト単独あるいは他薬剤との併用に関する論文が最も多く、次いでアーテエータ、アーテミスニンの順に多い。アーテメータは合剤として使われている。用

法は内服、注射および、坐薬である。

#### 1. 交差耐性の欠如

従来の抗マラリア薬との間に交差耐性はなく、クロロキン、メフロキン、スルファドキシシ・ピリメタミン等の薬剤に耐性の熱帯熱マラリア原虫に対して有効である。試験管内試験ではアーテメータの IC<sub>50</sub> (50% 阻止濃度) の平均値はクロロキン感受性と耐性株に対してそれぞれ 3.46 nM (mol) と 2.80 nM であった<sup>3)</sup>。

多剤耐性熱帯熱マラリアが多いタイで、アーテスネイトを用いた試験管内実験ではすべての分離株が感受性であったが、タイ・ミャンマー国境地帯で分離された株はタイ国内分離株より耐性が少し高かった。ダイハイドロアルテミスニンとアーテスネイトに対する感受性は相関していた<sup>4)</sup>。

#### 2. 有効性

即効性があり、血液内熱帯熱マラリア原虫の減少が速やかである。キニーネ耐性が認められている東南アジアでアーテメータの効力が検討されたが、対象が重症患者のため、両群の致死率に有意差はなかった<sup>5)</sup>。また、アー

\*東京都大田区大森西 5-21-6

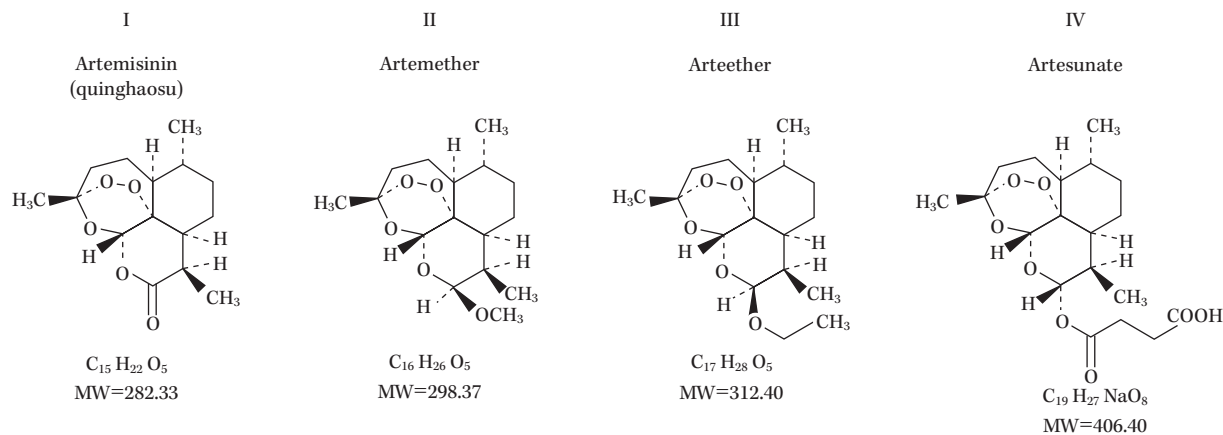


Fig. 1. Chemical structure of artemisinin (Quing Hao Su) and its derivatives.

テミシニンとアーテスネイト単独療法では再燃することを強調した論文がある<sup>6,7)</sup>。これは少数の熱帯熱マラリア原虫が残存して再燃するが、薬剤の投与期間と用量が少ないことが原因かは不明である。

### 3. 一般的な用法

まずアーテスネイトを使って流血中の熱帯熱マラリア原虫を可能な限り殺し、残存する原虫を作用時間が長いメフロキンで駆除する。タイで血液の5%が感染した多剤耐性重症熱帯熱マラリア患者に対し、アーテスネイト単独では6週間後の再燃率26%であったが、アーテスネイトを経口的に5日間(総量12 mg/kg, 第1日は4 mg/kg, 第2~5日は2 mg/kg)与え、メフロキンを第2日から計25 mg/kg併用することで、再燃率は6%に抑えられた<sup>7)</sup>。タイ西部でアーテメータとアーテスネイトの効力の比較試験が行われ、両者とも急速な原虫の減少と早期の解熱が認められたが、両群に再燃例があり、メフロキンの併用と前者の適量の検討が行われている<sup>8)</sup>。

### 4. 副作用

アーテメータは動物実験で脳幹細胞に変性を起こすことが知られているが、大量の本薬剤使用後死亡した患者の脳病変はキニーネ注射後に死亡した患者の病変と変わらず、アーテメータ特有の変化はなかった<sup>9)</sup>。また熱帯熱マラリア原虫の実験的感染例で、アーテメータ・ルメファントリンの合剤(Riamet<sup>®</sup>)を、0, 8, 24, 36, 48と60時間に計6錠与えて治療した。その前後に聴力検査を行い何等の異常を認めなかった<sup>10)</sup>。別の研究でも79人にアーテメータあるいはアーテスネイトを与え、その前後の聴力検査で全例異常を認めなかった<sup>11)</sup>。

アーテミシニンでは時々血色素尿が起きることが報告されている。多剤耐性熱帯熱マラリアが流行しているカレン族の居住地域ではMAS3療法と呼ばれる25 mg/kgのメフロキンとアーテスネイト(毎日4 mg/kgを3日間)の治療が一般的であるが、アーテスネイトを経口投

与後の副作用2例が報告されている<sup>12)</sup>。

第1例は26歳男性で、4年前にMAS3療法を受けている。今回はアーテスネイト投与10~20分後全身性掻痒感、蕁麻疹様発疹、低血圧(80/40)を起し、デキサメサゾンとアドレナリンの注射で軽快した。翌日同じ治療で同様の発作が起きた。

第2例は33歳男性で4 mg/kgのアーテスネイトを投与11時間後興奮状態、全身性掻痒感、胸痛、呼吸困難を起し、喘鳴と全身性蕁麻疹が発生、マレイン酸クロロフェニラミンとデキサメサゾンで一時軽快したが、虚脱、意識消失を起し、アドレナリンとデキサメサゾンで軽快した。この患者は2年前にもMAS3療法を受けて全身性蕁麻疹を生じ、入院したことがある。

アーテメータ・ルメファントリンの合剤で治療を受けた患者が溶血性貧血で入院してきた。おそらくこの合剤のためと思われるが、最近同様の溶血性貧血患者が増加している<sup>13)</sup>。

### 5. 作用機序

アーテミシニンは細胞内Ca<sup>2+</sup>イオンの貯蔵に変化をもたらして抗マラリア作用を発揮する<sup>14)</sup>。アイソトープをラベルした研究でアーテスネイトは血漿よりは赤血球により強く結合することがわかった。マラリア原虫が赤血球の寄生虫であることを考えると本薬剤が優れた抗マラリア作用を示す裏づけとなるであろう<sup>15)</sup>。

### 6. 薬剤耐性株の出現

試験管内実験でアーテメータ耐性の熱帯熱マラリア原虫がフランス領ギアナで確認された。耐性株が広がらないよう、本薬剤の市販を嚴重に規制する必要がある<sup>16)</sup>。

## II. アーテミシニンとその誘導体の単独療法

### 1. アーテスネイト単独療法

カレン族の妊婦にA) アーテスネイトを毎日体重kgあたり2 mg, 7日間与えた群と、B) キニーネを体重kgあたり10 mg, 8時間ごととクリンダマイシンを5 mg/

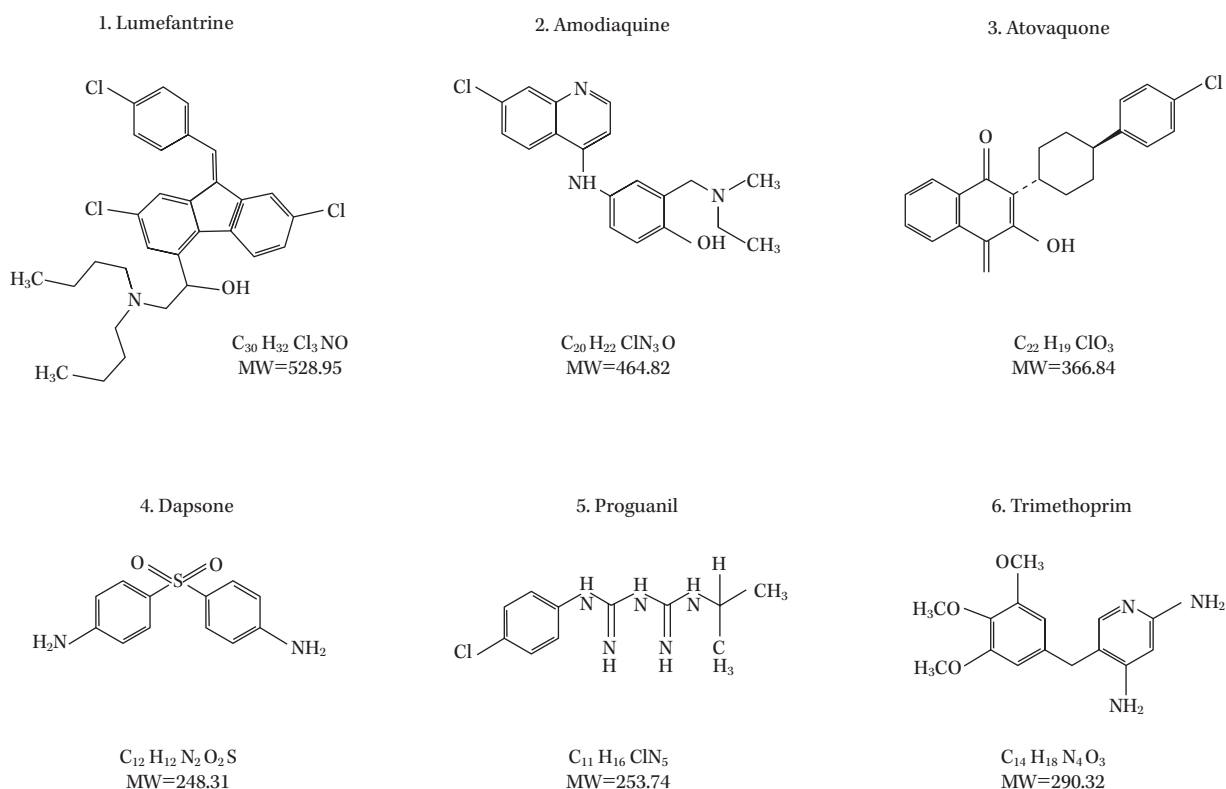


Fig. 2. Chemical structure of drugs used to potentiate antimalarial activity of artemisinin-derivatives.

kg, 8時間ごと7日間与えた試験では42日後の治癒率は両群100%であった。生殖母体の出現はA群の方が少なく, 7日間の治療費はA群の方が安かった<sup>17)</sup>。

アーテスネイト単独療法で再燃が起きるのは, 感染原虫の薬剤耐性より感染原虫の量によるらしい<sup>18)</sup>。

#### 2. アーテスネイトの単独静注療法

重症で昏睡状態になった患者にアーテスネイトを初診時体重kgあたり24mg, 以下同様に12, 24時間と, それ以後は毎日1回, 経口内服ができるようになったら, 体重kgあたり2mgを与え7日間治療した。対照群にはキニーネを静注, 最初20mg/kgを4時間かけて注射, 次いで10mg/kgを2~8時間かけて3回注射, 経口内服可能になったら, 10mg/kgを8時間ごとに与え計7日間治療した。死亡率はそれぞれ14.7% (107/730)と22.4% (164/731)であったが有意差はなかった<sup>19)</sup>。全赤血球の15%に熱帯熱マラリア原虫が感染し, 強度の黄疸, 腎不全, 意識障害を起こした重症例に静注用アーテスネイト(Falcinil<sup>®</sup>)2.4mg/kgを5分間かけて注射, 血液濾過を36時間行った。さらに10時間後1.2mg/kgのアーテスネイトを静注した。感染赤血球は10時間後には4%, 24時間後には0.001%, 48時間後には0%になった症例が報告された<sup>20)</sup>。

#### 3. アーテエータ

アーテエータ(beta arteetherとalpha/beta arteether)を, それぞれ150mg含有液を1日1回3日間筋

注して経過を観察した。治癒率はそれぞれ91%と97%, 原虫の消失時間もともに速やかで両者とも熱帯熱マラリアの治療に使用できる<sup>21)</sup>。

betaアーテエータの注射液(artemotil<sup>®</sup>)は局所からの吸収が悪く, alpha/betaアーテエータを含むアルテミシニン薬に比べて効果が優れているとはいいたい<sup>22)</sup>。

#### 4. アーテミシニン系抗マラリア薬

アーテミシニン系抗マラリア薬単独療法をタイの妊婦に試みた。彼らは以前キニーネやメフロキン治療を受け, 再燃した例で今回アーテスネイトあるいはアーテエータを単独で用いたが, 不成功に終わった例は6.6%であった<sup>23)</sup>。同様な研究はオランダからも報告されている<sup>6)</sup>。

### III. 坐薬の開発

マラリア流行地では小児の場合, 脳症, 腎不全など重症にならないと患者を医療機関につれてこない傾向がある。重症と感知した時点で家族または看護師が治療を開始して, 医療機関に患児をつれてくれば治療のための時間稼ぎができる。予備的研究で, アーテミシニンを経口と坐薬で与えた場合の血中濃度を調べたところ, 後者は前者の約30%であったという報告がある<sup>5)</sup>。

坐薬は1個あたり40mgのアーテスネイトを含み, 小児には体重kgあたり10mgの坐薬を与えると原虫数の著明な減少が認められた<sup>24)</sup>。毎日体重kgあたり15mgのアーテスネイト坐薬を3日間とメフロキンを計25mg/kg与える群と, アーテスネイト体重kgあたり6mg

を経口的に与え、メフロキンを同様に与える実験をタイで行い、前者で92%、後方で100%の治癒効果を得た<sup>25)</sup>。製品名は plasmotrim rectocaps<sup>®</sup> (Mepha Ltd) で、アーテスネイト 20 mg あるいは 200 mg を含む。

成人を対象に、アーテスネイトを含む坐薬を1回200 mg、1日3回、3日間治療を行い、血液からの速やかな原虫消失を来した。次にメフロキンやドキシサイクリンの追加療法を行い100%の治癒効果が得られた<sup>26)</sup>。

同様の試験はウガンダの小児を対象にした試験で<sup>27)</sup>、坐薬を7日間与えた群と、キニーネを葡萄糖に溶解して同じ期間与えて比較したところ、死亡率がそれぞれ12% (6/51) と19% (10/52) でキニーネの群の方が高かったが有意差は認めていない。

#### IV. アーテミスニン各種誘導体と他薬剤との併用療法

##### 1. アーテスネイトと他薬剤との併用療法

熱帯アフリカでは経済的理由で効力の下がったクロロキンとスルファドキシシン・ピリメタミンを使うものが多い。ウガンダではクロロキン系のアモダイアキン (Fig. 2の2) 10 mg/kg を2日間、5 mg/kg を1日間の計25 mg/kg とアーテスネイト (4 mg/kg、1日1回3日間) の併用で従来にない効果をあげた<sup>28)</sup>。

##### 2. アーテスネイト+ダブソン+プログアニル3者併用療法

タイにおける研究ではアーテスネイト4 mg/kg を1日1回3日間に、ダブソン (Fig. 2の4) 150 mg とプログアニル (Fig. 2の5) 480 mg を3日間内服させた結果、アーテスネイトを追加することでダブソン+プログアニルの効果を非常に高め熱帯熱、三日熱マラリアそれぞれ44人と37人すべて6日以内に血液内原虫が陰性になった<sup>29)</sup>。ダブソンは抗 leprosy 薬である。

##### 3. ダイハイドロアーテミスニン (DHA) +ピペラキン (PQ)

ルワンダの小児を対象にした試験で、DHA-PQ (アルテキン<sup>®</sup>) あるいはアモダイアキン (Fig. 2の2) とアーテスネイトの治療を受けた者は、アモダイアキン+スルファドキシシン・ピリメタミン療法を受けた小児より高い治癒率を示した<sup>30)</sup>。またDHA-PQはアーテスネイト+メフロキンの併用群より有効かつ廉価であるという報告もある<sup>31)</sup>。

##### 4. DHA+TP+PQ 3者併用薬 (TP=トリメトプリム、Fig. 2の6)

1錠あたり2水素アーテミスニン32 mg+トリメトプリム90 mg+ピペラキン320 mgの錠剤を2錠ずつ、0、6、24、48時間に計8錠、15歳以下には毎回1錠ずつ与えて治療効果をみた研究がヴェトナムで行われ、99% (164/166) の治癒率が得られた<sup>32)</sup>。

##### 5. アーテスネイトとメフロキンの併用

メフロキンの効力が次第に低下してきたタイのカレン族における治療実験ではメフロキンを25 mg/kgの常用

量に加えて、アーテスネイトを毎日4 mg/kg、3日間併用して100%の治癒率をあげている<sup>33)</sup>。

ミャンマー西部における実験では、アーテスネイト4 mg/kgを第1、第2、第3日に、計12 mg/kg与え、メフロキンは第2日に15 mg/kg、第3日に10 mg/kg計25 mg/kg与えた群に再燃がなく、同地域では標準的な治療法であるとしている<sup>34)</sup>。同様な報告はタイの他の地域でも経験されている<sup>35)</sup>。

クロロキンとスルファドキシシン・ピリメタミンではともに50%治療不成功のバレーのアマゾン河上流地域で、メフロキン単独 (15 mg/kg) あるいは同量のメフロキンにアーテスネイト (4 mg/kgを3日間) 併用群では28日の間に再燃例がなく、また生殖母体の出現率が併用群ではメフロキン単独群より少なかった<sup>36)</sup>。

すでにクロロキンあるいはスルファドキシシン・ピリメタミンに耐性株が流行している地域で、経済的理由でこれら薬剤にアーテスネイト (4 mg/kg、3日間) を併用しても、治療効果はあげられなかった例がアフリカ諸国から報告されている。

##### 6. アーテメータ+メフロキン

流血中からの原虫の消失率はbetaアーテメータの方がキニーネより優れているので、アーテメータとキニーネの併用よりはアーテメータとメフロキンの併用療法をオランダでは薦めている<sup>37)</sup>。

##### 7. アーテスネイト+アトヴァコン+プログアニル

多剤耐性熱帯熱マラリアに感染したカレン族の妊婦にアーテスネイト (4 mg/kg/d) +アトヴァコン (Fig. 2の3, 20 mg/kg/d) +プログアニル (Fig. 2の5, 8 mg/kg/d) の3者併用療法を行い、27人中26人が完治した<sup>38)</sup>。

#### V. 合剤の開発

Coartem<sup>®</sup> (Novartis) は1錠中にアーテメータ20 mgとルメファントリン (Fig. 2の1) 120 mgを含む合剤<sup>39)</sup>であり、Riamet<sup>®</sup>として発売されている地域もある。日本にも輸入され、厚生労働省研究班が保管している。バングラデシュの山岳地帯からの報告ではCoartem<sup>®</sup>あるいはアーテミスニンとメフロキンの併用を基本的な治療法として薦めている<sup>40)</sup>。アフリカ大陸でも同様の併用療法が有効かつ副作用が少なかったとする報告がある<sup>41)</sup>。体重5 kg以上の小児には全経過中4錠より6錠与えた方が治癒率が高い<sup>42)</sup>。

ガンビアにおける実験では体重15 kg以下の小児には、0、8、24、48時間に1錠ずつ、体重15 kg以上の小児には同時間に2錠ずつ与えた (アーテメータとルメファントリンの総量は後者ではそれぞれ160 mgと960 mgとなる)。ルメファントリンはベンフルメトールとも呼ばれている<sup>43)</sup>。なお本薬剤による心障害に関しては150人の患者における経験で心配なしと報告された<sup>44)</sup>。日本の症例では<sup>45)</sup>1回4錠12時間ごとに計6回与えて治癒し

た。

多剤耐性のあるタイでの実験で Riamet<sup>®</sup>を1回4錠、0, 8, 24, 48時間に計4回与えた群と、メフロキン(初回250 mg×3錠, 8時間後250 mg×2錠, 計1,250 mg)群の比較実験を行った。治療開始後28日目の治癒率はそれぞれ69.3%と82.4%で、メフロキンの方が優れていたが、初期の無性原虫消失時間は43と66時間、解熱時間は32と54時間、有性原虫消失時間は152と331時間で、Riamet<sup>®</sup>の方が優れていた。本薬剤は多剤耐性熱帯熱マラリアのあるタイでは有効であるが、今後は用量を増やす研究を行えば最終治癒率がメフロキンより優れた効果が得られるであろう<sup>46)</sup>。

タイにおける別の実験では、1日2錠、3日間の治療、28日間の追跡で64人中61人(95%)の治癒率が得られた<sup>46)</sup>。その他この合剤を計4錠と6錠(1日2錠3日間あるいは1日目のみ2錠、次いで1錠ずつ5日間)の群では97%と99%の治癒率が得られた<sup>47)</sup>。

#### VI. 偽薬の問題について

最も治験報告が多いアーテスナイト含有製品のうち、内服用薬剤を東南アジア(ヴェトナム、カンボジア、ラオスとビルマ)の薬品販売店で2000~2001年に購入して調べたところ38%が、表示された量より少ない量しか入ってなく、実際に指示どおり内服して死亡した例が報告されている。特に中国桂林薬品会社製品に偽物が多かったとしている<sup>48)</sup>。また、アーテスナイトの含量が表示の20%しか入ってなく、これを内服して死亡した例も報告されている<sup>49,50)</sup>。このように東南アジアへの旅先で、医師の処方箋なしで購入できるアーテスナイト製品を安易な気持ちで購入するのは危険である。実際に使用する際には製造社名を確認する必要がある。

#### VII. 結 び

- ①アーテミシンを化学的に操作して合成したアーテミニン、アーテメータ、アーテエータ、アーテスナイトをそれぞれ単剤で使った場合の治療成績を述べた。いずれも即効性で熱帯熱マラリア原虫を早期に駆除、解熱効果も速やかである。しかし再燃例がみられるのでその効果をあげ、耐性株の出現を抑える工夫が必要になっている。
- ②アーテミシニンの誘導体の他薬剤との併用治験成績を紹介した。単独で使うと再燃しやすいので、それを防ぎかつ耐性株の出現を抑える試みである。併用した薬剤はルメファントリン、アモダイアキン、アトヴァコン、ダブソン、トリメトプリム、プログアニルなどである。日本国内ではマラリアの治療研究班がアーテスナイト(単剤と坐薬)およびアーテメータとルメファントリンの合剤 Riamet<sup>®</sup>を輸入している。メフロキンなどの代表的抗マラリア薬に耐性の熱帯熱マラリア患者が入院したら使用する機会があるろう。なお東南アジアの旅行先で処方箋なしに薬局

で購入すると、表示数より容量の少ない偽薬があるので要注意である。

#### 文 献

- 1) 海老沢功: 青高素チンハオス クソニンジン由来の抗マラリア薬について。日本薬剤師会雑誌 1998; 50: 1831-5
- 2) 海老沢功: 旅行医学, 第2版, 日本医事新報社, 東京, 2003
- 3) Pradines B, Rogier C, Fusai T, Tall A, Trape J F, Doury J C, et al: In vitro activity of artemeter against African isolates (Senegal) of Plasmodium falciparum in comparison with standard antimalarial drugs. Amer J Trop Med Hyg 1998; 58: 354-7
- 4) Wongrichanalai C, Wimmowattrawatee C, Sookto P, Laoboonchai A, Heppner D G, Kyle D E, et al: In vitro sensitivity of Plasmodium falciparum to artesunate in Thailand. Bull WHO 1999; 77: 392-8
- 5) Pittler M A, Ernst E: Artemeter in severe malaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clinical Infectious Diseases 1999; 28: 597-601
- 6) Giao P T, Binh T Q, Kager P A, Long H P, van Thang N, van Nam N, et al: Artemisinin for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: Is there a place for monotherapy? Amer J Trop Med Hyg 2001; 65: 690-5
- 7) Price R, Luxemburger C, van Vugt M, Nosten F, Kham A, Simpson J, et al: Artesunate and mefloquine in the treatment of uncomplicated multidrug-resistant hyper-parasitaemic falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1998; 92: 207-11
- 8) Price R, van Vugt M, Nosten F, Luxemburger C, Prockman A, Phaipan L, et al: Artesunate versus Artemether for the treatment of recrudescing multidrug resistant falciparum malaria. Amer J Trop Med Hyg 1998; 59: 883-8
- 9) Hien T T, Turner G D H, Mai N T H, Pha N H, Betell D, Blakemore W F, et al: Neurological assessment of artemether treated severe malaria. Lancet 2003; 362: 295-6
- 10) McCall M B B, Beynon A J, Mylanus A M, Andre J, van Vanden A M, Sauerwein R W, et al: No hearing loss associated with the use of artemether-lumefantrine to treat experimental human malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2006; 100: 1098-104
- 11) vanVugt M, Angus B J, Price R N, Mann C, Simpson J A, Poletto P, et al: A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multi-drug-resistant falciparum malaria. Amer J Trop Med Hyg 2000; 62: 65-9
- 12) Leonardi E, Gilvary G, White N J, Nosten F: Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2001; 95: 182-3
- 13) Merat S, Lambert E, Vincent-Rouquette I, Gidenne S, Rousseau J M, Brinquin L: Combination artemether-lumefantrine and haemolytic anemia following a malarial attack. Ibid 2004; 97: 433-4
- 14) Mercereau-Puijalon O, Fandeur T: Antimalarial activity of artemisinins: identification of a novel target? Lancet 2003; 362: 2035
- 15) Li Q, Xie L H, Haeblerle A, Zhang J, Weiner P: The

- evaluation of radiolabelled artesunate on tissue distribution in rats and protein binding in humans. *Amer J Trop Med Hyg* 2006; 75: 817-26
- 16) Jambou R, Legrand E, Niang M, Khim N, Lim P, Volney B, et al: Resistance of *Plasmodium falciparum* isolates to in vitro artemether and point mutations of the SERCA-type of ATPase 6. *Lancet* 2005; 366: 1960-3
  - 17) McGready R, Cho T, Villegas E S, Brockman A, van Vugt M, Looareesuwan S, et al: Randomized comparison of quinine+clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 651-6
  - 18) Ittarat W, Pickard A L, Rattanasingchan P, Wilairatana P, Looareesuwan S, Emery K, et al: Recrudescence in artesunate treated patients with falciparum malaria is dependent on parasite burden not on parasite factors. *Amer J Trop Med Hyg* 2003; 68: 147-52
  - 19) South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAT) Group: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 717-25
  - 20) Saio M, Chibungu A: Intravenous artesunate (Falcinil<sup>®</sup>) in severe complicated *Plasmodium falciparum* malaria. 10<sup>th</sup> Conference of the International Society of Travel Medicine, Program Book Vol. 1. 2007; p. 88
  - 21) Pareek A, Nandy A, Kochar D, Patel K H, Mishra S K, Mathur P C: Efficacy and safety of beta-artether and alpha/beta artether for treatment of acute falciparum malaria. *Amer J Trop Med Hyg* 2006; 75: 139-42
  - 22) Li Q, Lugt C B, Looareesuwan S, Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S, et al: Pharmacokinetic investigation on the therapeutic potential of artemotil (beta-artether) in Thai patients with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Ibid* 2004; 71: 723-31
  - 23) McGready R, Cho T, Keo N K, Thwai K L, Villegas L, Looareesuwan S, et al: Artemisinin antimalarials in pregnancy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009-16
  - 24) Barnes K I, Mwenechanya J, Tembo M, McIlerson H, Folb P I, Riveiro I, et al: Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomized study. *Lancet* 2004; 363: 1598-605
  - 25) Sabchareon A, Attanath P, Chanthavanich P, Phanaksook P, Prainyanapharb V, Poonpanich Y, et al: Comparative clinical trial of artesunate suppositories in combination with mefloquine in the treatment of children with acute falciparum malaria. *Amer J Trop Med Hyg* 1998; 58: 11-6
  - 26) Awad M I, Alkadru A M Y, Behrens R H, Baraka O Z, Eltayeb I B: Descriptive study of the efficacy and safety of artesunate suppository in combination with other antimalarials in the treatment of severe malaria in Sudan. *Ibid* 2003; 68: 153-8
  - 27) Aceny J R, Byarugeba J S, Tumvine J K: Rectal artemether versus quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Uganda: a randomized clinical trial. *British Med J* 2005; 330: 334-6
  - 28) Staedke S G, Mpombaza A, Kanya M R, Nzarubara B K, Dorsey G, Rosenthal P J: Combination treatments for uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: a randomized clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 1950-7
  - 29) Krudsood S, Imwong M, Wilairatana P, Pukrittayakamee S, Nonprasert A, Snounou G, et al: Artesunate-Dapsone-Proguanil treatment of falciparum malaria: genotypic determinants of therapeutic response. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 2005; 99: 142-9
  - 30) Karema C, Fanello C I, van Overmeir C, van Geertruyden J P, van Doren W, Ngamije D, et al: Safety and efficacy of dihydroartemisinin/piperazine (Artekin<sup>®</sup>) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Rwandan children. *Ibid* 2006; 100: 1105-11
  - 31) Smithuis F, Kyaw M K, Phe O, Aye K Z, Htet L, Barends M, et al: Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomized comparison. *Lancet* 2006; 367: 2075-85
  - 32) Hien T T, Dolecek C H, Mai P P, Duong N T, Truong N T, Thai L H, et al: Dihydroartemisinin-piperazine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomized clinical trial. *Ibid* 2004; 363: 18-22
  - 33) Nosten F, van Vugt M, Luxemburger C, Thway K L, Brockman A, McGready R, et al: Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in Western Thailand: a prospective study. *Ibid* 2000; 356: 297-302
  - 34) Smithuis F, van den Broek I, Katterman N, Kyaw M K, Brockman A, Satyanarayana K, et al: Optimising operational use of artesunate-mefloquine: a randomized comparison of four treatment regimens. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 182-92
  - 35) Krudsood S, Looareesuwan S, Silachamroon U, Chalermrut K, Pittrow D, Cambon N, et al: Artesunate and mefloquine given simultaneously for three days via a prepacked-blister is equally effective and tolerated as a standard sequential treatment of uncomplicated acute *Plasmodium falciparum* malaria: randomized, double-blind study in Thailand. *Amer J Trop Med Hyg* 2002; 67: 465-72
  - 36) Marquino W, Huilca M, Calampa C, Falconi E, Cabezas C, Naupay R, et al: Efficacy of mefloquine and a mefloquine + artesunate combination therapy for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Amazon basin of Peru. *Ibid* 2003; 68: 608-12
  - 37) Calamello P, Canta F, Cavecchia I, Giuseppiana S, Filippo L, Guido C, et al: Pharmacodynamic analysis of antimalarials used in *Plasmodium falciparum* imported in northern Italy. *J Travel Med* 2005; 12: 127-32
  - 38) McGready R, Keo N K, Villegas L, White N J,

- Looareesuan S, Nosten F: Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary study. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2004; 97: 592-4
- 39) Guthmann J-P, Cohuer S, Rigutto L, Fortes F, Saraiva M, Kiguli J, et al: High efficacy of two artemisinin-based combinations (artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine) in Caala, Central Angola. *Amer J Trop Med Hyg* 2006; 75: 143-5
- 40) Vanden Broeck I V, Maung U A, Peters A, Liem L, Kamal M, Rahman M, et al: Efficacy of chloroquine + sulfadoxine + pyrimethamine, mefloquine + artesunate and artemether + lumefantrine combination therapies to treat *Plasmodium falciparum* malaria in Chittagong hill tracks, Bangladesh. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 727-35
- 41) Checchi F, Durand R, Balkan S, Vonhm B T, Kollie J Z, Biberson P, et al: High *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine and sulfadoxine pyrimethamine in Harper, Liberia: results in vivo and analysis of point mutations. *Ibid* 2003; 96: 664-9
- 42) Makanga M, Premji Z, Falade C, Karbwang J, Mueller E A, Andriano K, et al: Efficacy and safety of six-dose regimen of artemether-Lumefantrine in pediatrics with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: A pooled analysis of individual patient data. *Amer J Trop Med Hyg* 2006; 74: 991-8
- 43) von Seidlein L, Bojang K, Jones P, Jaffer S, Pinder M, Obaro S, et al: A randomized trial of artemether/lumefantrine, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *Ibid* 1998; 58: 638-44
- 44) van Vugt M, Ezett F, Nosten E F, Gathmann I, Wilairatana P, Looareesuan S, et al: No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-Lumefantrine. *Ibid* 1999; 61: 964-7
- 45) 石崎有澄美, 菊池 嘉, 畑有俊光, 狩野繁之, 安岡彰, 岡 慎一: わが国で初めて Artemeter-Lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの一症例。 *感染症学雑誌* 2003; 77: 34-7
- 46) Looareesuan S, Wilairatana P, Chokeyindachae W, Chalermrut K, Wernsdorfer W, Gamperli B, et al: A randomized double-blind, comparative trial of a new oral combination of artemether and benflumethol (CGP 56697) with mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Amer J Trop Med Hyg* 1999; 60: 238-43
- 47) LeFebvre G, Looareesuan S, Treeprasertsuk S, Krud-soud S, Silachamroon U, Gathmann I, et al: A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-Lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Ibid* 2001; 64: 247-56
- 48) van Vugt M, Wilairatana P, Gemperli B, Gathmann I, Phaipun L, Brockman A, et al: Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (Benflumethol) in multidrug-resistant falciparum malaria. *Ibid* 1999; 60: 936-42
- 49) Newton P N, Dondrop A, Green M, Mayxay M, White N J: Counterfeit artesunate antimalarials in Southeast Asia. *Lancet* 2003; 362: 169
- 50) Morris K: Malaria death due to false drugs deemed "manslaughter". *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 470