

[13-15]。

[成人における用法・用量] (以下の番号は [適応] の番号に対応する)

- 1) 通常、プリマキン塩基 15 mg を 1 日 1 回、14 日間服用する (標準療法) [13, 16-18]。  
標準療法で再発を繰り返す例、あるいは標準療法が不成功におわる可能性の高い地域での三日熱マラリア感染例では、プリマキン塩基 30 mg (0.5 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間服用する (高用量) [13]。
- 2) G6PD 欠損症患者に対しては、1 週 1 回 45 mg (0.75 mg/kg)、8 週間の内服を溶血に注意して使用する [13, 27]。

[小児における用法・用量]

プリマキン塩基にして、1 日 1 回 0.25 mg/kg (最大 15mg) を 14 日間服用する [13]。

<効果>

熱帯病治療薬研究班 (略称) での使用症例を解析した報告では、1982~1993 年に三日熱マラリアに対してプリマキン標準療法を行った 247 例のうち、再発が確認できた症例は 23 例 (9.3%) で、再発例の感染国はパプアニューギニアが 7 例と最も多く、続いてインドネシア 5 例、インド 4 例、タイ 2 例、ソロモン諸島 2 例の順であった。これらのことから、南太平洋、東南アジアなどでの感染例では標準療法後にも再発を繰り返すことがあるため、初回からプリマキン塩基 30 mg を 1 日 1 回、14 日間の服用が推奨される [13, 20-24]。

<副作用>

最も重要な副作用は、G6PD 欠損やグルコース代謝のペントースリン酸経路の欠損等を持つ患者における溶血性貧血である。G6PD 欠損症はアフリカ、南欧州、地中海地域、中東、東南アジア、オセアニアに有病率が高いが [14]、アフリカにみられる型の G6PD 欠損症の患者では、プリマキン標準療法でも殆どは一過性の貧血を生じるのみである。一方で、地中海地域やアジアにおける型の G6PD 欠損症ではより重篤な溶血が生じうる。日本における G6PD 欠損症の頻度は、0.1% 程度と報告されている [28]。

その他、空腹時に内服することで腹痛が生じたり、特に高用量では悪心、嘔吐を生じることもある。また、メトヘモグロビン血症、軽度の貧血や白血球増加を生じることがある。そのため、溶血や骨髄抑制のリスクを伴う薬剤との併用は避けるべきである。赤血球 G6PD 測定については [こちら](#) を参照。

<妊婦への投与>

胎児の G6PD 欠損を評価することは困難であり、妊婦への投与に関する安全性は確立していないため使用は原則として禁忌となる [14-15, 25]。

#### <薬物相互作用>

溶血や骨髄抑制の危険がある薬剤との併用は避ける[13]。キニーネと併用することでプリマキンの血中濃度が低下するとの報告がある[26]。また、塩酸キナクリンはプリマキンの毒性を高めるため、併用は禁忌となる[14]。

#### <腎不全/肝不全がある場合の用法・用量>

用量調整の方法を明確に示した記載は見当たらないが、薬剤の99%が肝代謝であることから、腎不全における用量調整の必要性は低く、一方、肝不全時には緊急性がある場合を除いて使用を控えることが望ましい。

## 2. 諸外国の承認状況（米独仏英加）

1926年にドイツで pamaquine の類似構造体である初の抗マラリア薬として合成された。その後第二次世界大戦中、1944年に米国で開発が進み、軍において使用データを蓄積、1952年にFDAによる承認を得た。

米国	販売名（企業名）	Primaquine phosphate® (Sanofi-Aventis U.S. LLC)
	効能・効果	三日熱マラリアの再発予防（根治療法）
	用法・用量	プリマキン塩基 15mg を1日1回経口で14日間内服する
	備考	関節リウマチ、SLE等の顆粒球減少傾向にある病態での使用は禁忌 溶血や骨髄抑制のリスクがある薬剤との併用は禁忌 毒性が問題になるためキナクリンとの併用は禁忌
英国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	必要に応じて患者個々が Durbin PLC, IDIS から入手は可能
独国	販売名（企業名）	確実な情報を入手できず
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	確実な情報を入手できず
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名（企業名）	Primaquine phosphate® (Sanofi-Aventis Canada, Inc)
	効能・効果	三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防（根治療法）
	用法・用量	成人では1日15 mg 塩基 14日間 小児ではプリマキン塩基 1日 0.39 mg/kg を14日間
	備考	プリマキンに過敏性がある患者への使用は禁忌 関節リウマチ、SLE等の顆粒球減少傾向にある病態での使用は禁忌 溶血や骨髄抑制のリスクがある薬剤との併用は禁忌 毒性が問題になるためキナクリンとの併用は禁忌

		<p>三日熱マラリアの根治治療では、高用量もしくは長期の治療が必要になることがある</p> <p>食後に内服することで、プリマキン内服による腹痛を軽減できる</p>
豪国	販売名（企業名）	Primacin® (Boucher & Muir)
	効能・効果	<p>三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防（根治療法）</p> <p>熱帯熱マラリアの治療で、無性原虫が消失した後も生殖母体が長期間残存し、感染源として問題がある場合の治療</p>
	用法・用量	<p>根治療法</p> <p>成人では1日15 mg、14日間</p> <p>薬剤耐性のマラリアがある地域、根治療法が失敗した場合には、1日30 mg、14日間まで増量</p> <p>小児では0.3 mg/kg、14日間</p> <p>G6PD欠損症患者に対しては、1週1回45 mg、8週間の内服を溶血に注意して使用</p> <p>熱帯熱マラリアの生殖母体に対する治療は成人用量で1回45 mg、小児では1回0.7-1.0 mg/kgを用いる</p>
	備考	<p>プリマキンにアレルギーがある人には禁忌</p> <p>妊婦、母乳栄養を行っている人は主治医に相談が必要</p> <p>G6PD欠損症の人は主治医に相談が必要</p> <p>重篤な関節リウマチ、SLEに罹患している人は主治医に相談が必要</p> <p>グルテンにアレルギーがある人は主治医に相談が必要</p>

4. 添付文書（原本）

Sanofi-aventis U.S. LLC. Product Information 2010

<http://products.sanofi.us/primaquine/primaquine.pdf>

## 5. 添付文書（和訳）

**注意：**処方をする医師は事前にこの説明書の全ての内容について完全に習熟しておくべきである。

### 解説

プリマキンは8-アミノキノリン化合物であり、抗マラリア作用を有する。各錠剤は26.3 mgのリン酸プリマキン（プリマキン塩基15mgに相当）を含有する。用量は通例、塩基単位で表示される。

添加物：Carnauba Wax, Hydroxypropyl Methylcellulose, Lactose, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Polyethylene Glycol 400, Polysorbate 80, Pregelatinized Starch, Red Ferric Oxide, Talc, Titanium Dioxide.

### 臨床薬理学

プリマキンは赤血球外の感染に効果のある8-アミノキノリン化合物であり、三日熱マラリアの再発を予防する。リン酸プリマキンは熱帯熱マラリアの生殖母体に対しても活性がある。

### 適応と使用法

三日熱マラリアの根治療法（再発予防）に対して適応がある。

### 使用禁忌

関節リウマチやSLEなどの、顆粒球減少をきたす全身性疾患の急性期にはリン酸プリマキンは使用禁忌となる。溶血や骨髄抑制をきたす薬物を使用している場合にも、使用禁忌となる。塩酸キナクリンは構造上プリマキンと関連があり、抗マラリア薬の毒性を高めると考えられるため、プリマキン使用中の併用は禁忌となる。同様に、直近にキナクリンの使用歴があればプリマキンの使用は避けるべきである。

### 注意

もし溶血性貧血（褐色尿、ヘモグロビンや赤血球の著しい低下）が起きた場合には、即座にリン酸プリマキンの使用を中止する。中等度以上の溶血性の反応は、ブドウ糖6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠損症の家族歴がある人やソラマメ中毒（favism）の既往がある人におこることがある。G-6-PD欠損症の有病率が高い地域は、アフリカ、南欧州、地中海地域、中東、東南アジア、オセアニアである。これらの地域の人では、プリマキンや関連薬剤を使用中に、先天的な赤血球のG-6-PD欠損のため溶血性貧血を呈する傾向が強い。

### 妊婦での使用

妊婦における薬剤使用の安全性は確立していない。そのため、医師が起こりうるリスクを上回る利益があると判断した場合を除き、妊娠中は使用を避けるべきである。

### 予防

高用量のプリマキンを使用中には、貧血、メトヘモグロビン血症、白血球減少がみられるため、成人用量の1日1錠（15 mg 塩基）14日間を超過すべきでない。治療中には、定期的な血液検査を行うことが推奨される。

過去の使用でリン酸プリマキンの副反応を認めた人、ソラマメ中毒の既往歴、家族歴がある人、G-6-PD や NADH メトヘモグロビンリダクターゼ欠乏症の既往がある人にリン酸プリマキンを処方する場合には、反応を注意深く観察する必要がある。著しい褐色尿や突然のヘモグロビンや白血球数の減少が生じた場合には、薬剤を直ちに中止する必要がある。

#### 高齢者での使用

プリマキンが 65 歳以上の高齢者で問題が生じるかどうかの十分な臨床検討は行われていない。臨床報告においては、高齢者における明らかな反応の相違は報告されていない。一般的に、高齢者に対する用量は、肝機能、腎機能、心機能の低下や合併症、併用薬を考慮し、注意深く決定する必要があり、通常は適正用量の下限から開始する。

#### 副反応

消化器症状：嘔気、嘔吐、胃部不快感、腹部痙痛

血液所見：白血球減少、G-6-PD 欠損症や NADH メトヘモグロビンリダクターゼ欠乏症における溶血性貧血

#### 過量摂取

プリマキン過量摂取による症状はパマキン (pamaquine) の過量摂取後にみられる症状と類似し、腹部痙痛、嘔吐、切迫性胃部不快感、中枢神経や心血管障害、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、中等度の白血球増加・白血球減少、貧血を認める。最も特筆すべき症状は感受性が高い人における顆粒球減少症、急性溶血性貧血である。急性の溶血が生じた場合にも、薬剤を中止することで、完全に回復する。

#### 使用用量

リン酸プリマキンは三日熱マラリアの根治治療（再発予防）、三日熱マラリアの流行地域におけるリン酸クロロキンの抑制治療後の殺滅治療のみに推奨される。三日熱マラリアの急性期で赤血球内の原虫寄生がある患者には、赤血球内感染に効果があり症状を軽快させるリン酸クロロキンの治療を行うべきである。リン酸プリマキンは同時に赤血球外寄生原虫を殺滅するため、1錠(15 mg 塩基)を 14 日間併用するべきである。

#### 供給方法

ピンク色、凸状、26.3 mg (15 mg 塩基) のフィルムコート錠であり、裏面には "W" 、 "P97" と印刷されている。

100 錠入りのボトルで販売される (NDC 0024-1596-01)

25°C (15-30°C の範囲) で保管する

USP/NF で規定された堅固な遮光容器を用いて分配する

#### 臨床研究

マラリアの専門家は三日熱マラリアが最も治療困難なマラリアであることを認めている。これはマラリア原虫が通常の抗マラリア治療で根治させることができない形態をとることによる。赤血球内に感染するマラリア原虫による急性の三日熱マラリアは、リン酸クロロキンに即座に反応する。しかしながら、リン酸プリマキンの発見以前には、赤血球外に寄

生する原虫に効果があり再発を予防することができる抗マラリア薬はなかった。実験的に三日熱マラリアを感染させた被検者や自然感染した患者においてプリマキンを用いて行われた様々な調査は、この難治性の疾患で標準治療にこの薬剤を加える価値の高いことを実証している。

2010年11月改正



## 5. 保管薬剤を使用した本邦の症例報告 (PubMed)

1. Mizuno Y, Kudo K, Kano S. Difficulty of proper diagnosis for an imported vivax malaria patient from Africa. *Kansenshogaku Zasshi*. 2007;81:597-599.
2. Miura T, Kimura M, Koibuchi T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:599-603.
3. Tanno J, Kaito K, Kurihara E, et al. Current situation of the malaria inspection in Jikei University Hospital. *Rinsho Byori*. 2004;52:212-216.
4. Kano S, Kimura M. Trends in malaria cases in Japan. *Acta Trop*. 2004;89:271-278.
5. Koibuchi T, Nakamura T, Miura T, et al. Acute disseminated encephalomyelitis following plasmodium vivax malaria. *J Infect Chemother*. 2003;9:254-256.
6. Haranaga S, Akashi M, Yara S, et al. Two cases of mixed infection of malaria diagnosed by PCR method. *Kansenshogaku Zasshi*. 2002;76:571-575.
7. Kimura M, Tomizawa I, Takizawa Y, et al. A study of relapsed cases of vivax malaria after the standard primaquine therapy. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996;70:1086-1091.
8. Ohnishi K, Murata M. Malaria—eight years of experience in a Tokyo metropolitan hospital. *Intern Med*. 1996;35:111-114.
9. Miyashita N, Karino T, Nagatomo Y, et al. A case of plasmodium ovale malaria with thrombocytopenia and an abnormality grade in FDP concentration despite the use of chloroquine as a malaria prophylaxis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1995;69:450-454.
10. Kano S, Hayashi A, Kanda T, et al. Prolongation of QT interval observed in a Japanese patient with vivax malaria following treatment with halofantrine. *Kansenshogaku Zasshi*. 1995;69:1408-1412.
11. Ohtaka M, Ohyashiki K, Iwabuchi H, et al. A case of vivax malaria with thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms. *Rinsho Ketsueki*. 1993;34:490-492.
12. Obana M, Ohta S, Matsuoka Y, et al. A case of vivax malaria in which remission was achieved by primaquine at 1.5 times the standard dose after two earlier relapses. *Kansenshogaku Zasshi*. 1993; 67:371-375.
13. Takaki K, Aoki T, Akeda H, et al. A case of Plasmodium vivax malaria with findings of DIC. *Kansenshogaku Zasshi*. 1991;65:488-492.
14. Tanabe K, Shimada K. Clinical evaluation of antimalarial drugs. *Kansenshogaku Zasshi*. 1990;64:668-673.
15. Tanabe K, Shimada K. Incidences of DIC complication in Japanese patients with malaria. *Kansenshogaku Zasshi*. 1990;64:1019-1023.
16. Yamakawa H, Kiyotaki M, Hattori Y, et al. A case of Plasmodium vivax malaria complicated with pancytopenia due to hypoplasia of the bone marrow. *Kansenshogaku*

Zasshi. 1989:63:1043-1046.

17. Okumura E, Araki T, Motonaga M, et al. A case of the imported Plasmodium ovale malaria. Kansenshogaku Zasshi. 1979:53:139-143.
18. Ohtomo H, Yamaguchi T, Ishizaki T, et al. An epidemiological consideration of the status of infection in 29 patients with malaria. Kansenshogaku Zasshi. 1978:52:41-49.
19. Ebisawa I, Komoriya T, Kimura M. Plasmodium ovale malaria. Kansenshogaku Zasshi. 1973:47:385-392.

## 6. 参考文献

1. Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:508–534.
2. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:402–15.
3. Krudsood S, Tangpokdee N, Wilairatana P, et al. High-dose primaquine regimens against relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:736–40.
4. Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, et al. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17:441–446.
5. Parkhurst KA, Nora MV, Thomas RW, et al. High-performance liquid chromatographic-ultraviolet determination of primaquine and its metabolites in human plasma and urine. *J Pharm Sci.* 1984;73:1329–1331.
6. Bhatia SC, Saraph YS, Revankar SN, et al. Pharmacokinetics of primaquine in patients with *p vivax* malaria. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:205–210.
7. Fletcher KA, Evans DP, Gilles HM, et al. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bull WHO.* 1981;59:407–412.
8. Greaves J, Evans DAP, Fletcher KA. Urinary primaquine excretion and red cell methaemoglobin levels in man following a primaquine: chloroquine regimen. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10:293–295.
9. CDC. Treatment of malaria (Guidelines for clinicians). 2011.
10. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect.* 2007;54:111–121.
11. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers—2009. *Can Commun Dis Rep.* 2009;35:1–82.
12. Department of health and community services, Australia. Malaria guidelines for health professionals in the northern territory 5<sup>th</sup> edition. 2007.
13. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2010.
14. Product Information: primaquine phosphate oral tablets, USP, Sanofi-aventis U.S. LLC. 2007.
15. Prescribing information: primaquine phosphate tablets, USP, Sanofi-aventis Canada Inc. 2011.
16. Gogtay NJ, Desai S, Kamtekar KD, et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in *Plasmodium vivax* infections. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:809–812.

17. Rowland M, Durrani N. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:641-3.
18. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32:720-6.
19. Chomcharn Y, Surathin K, Bunnag D, et al. Effect of a single dose of primaquine on a Thai strain of *Plasmodium falciparum*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1980;11:408-412
20. Silachamroon U, Krudsood S, treeprasertsuk S, et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69:14-18.
21. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, et al. Halofantrine and primaquine for radical cure of malaria in Irian Jaya, Indonesia. *Ann Trop Med and Parasitol.* 1997;91:7-16.
22. Wilairatana P, Silachamroon U, Krudsood S, et al. Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:973-977.
23. 木村幹男, 富沢 功, 滝沢慶彦, 大友弘士 : 三日熱マラリアにおけるプリマキン標準療法後の再発例の検討. *感染症学雑誌.* 1996;70:1086-1091.
24. Jelinek, T., Nothdurft, H. D., von Sonnenburg, F., Loscher, T. : Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:322-324.
25. Panisko DM, Keystone JS. Treatment of malaria--1990. *Drugs.* 1990;39:160-189.
26. Edwards G, McGrath CS, Ward SA, et al. Interactions among primaquine, malaria infection and other antimalarials in Thai subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35:193-198.
27. Roucher & Muir. Primacin tablets, consumer medicine information. 1998.
28. Fujii H, Nakashima K, Miwa S. Incidence and characteristics of G6PD deficiency in Japan. *Jpn J Hum Genet.* 1978;23:271-272.

#### 執筆

研究協力者 氏家 無限 (独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター)  
 研究分担者 加藤 康幸 (独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター)

## 保管薬剤情報（ピリメタミン・スルファジアジン）

1. 薬剤情報本文
2. 諸外国の承認状況
3. 添付文書（原本）
4. 添付文書（和訳）
5. 保管薬剤を使用した本邦の症例報告
6. 参考文献

### 1. 基本情報

A ピリメタミン pyrimethamine（商品名 Daraprim）

B スルファジアジン sulfadiazine 錠（商品名 Steuli）

#### <作用機序>

A ピリメタミンはジアミノピリミジン類に属する薬剤で、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することでトキソプラズマ、マラリアなどに対する抗原虫効果を示す。ピリメタミンは通常、スルホンアミド類と共に投与されるが、葉酸合成経路において、スルホンアミド類がパラアミノ安息香酸からジヒドロプテロイン酸への合成を阻害し、ピリメタミンがジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元を阻害するので、2種類の薬剤は相乗効果を示す。

B スルファジアジンは、パラアミノベンゼンスルホンアミド para-aminobenzenesulfonamide（スルファニルアミド；sulfanilamide）誘導体の一般名であるスルホンアミド(sulfonamide)に属する薬剤で、抗菌活性に必要な構造は、スルファニルアミドそれ自身にすべて包容される。スルホンアミドは、細菌の葉酸合成の過程でジヒドロプテロイン酸合成酵素を競合的に阻害し、パラアミノ安息香酸から葉酸の合成を阻害し、静菌的に作用する。一方、哺乳動物の細胞では、そもそも葉酸合成系をもたないので、影響をうけることはない。

#### <耐性>

A マラリア原虫のピリメタミンに対する耐性は、広範囲の地域で、長期間にわたり見られているが、その機序には、ジヒドロ葉酸還元酵素-チミジル酸合成酵素の遺伝子突然変異が寄与しているとされる[1]。ピリメタミンに対するトキソプラズマ原虫耐性は、in vitroでは報告があり、遺伝子の変異（DHFR-TS）がその原因とされているが、その臨床的意義については明らかではない[2]。

B 耐性獲得にはいくつかの機序が推定されている。1)ジヒドロプテリン酸合成酵素に対する親和性低下、2)細菌への薬物透過性の低下もしくは能動的薬物排泄機序の獲得、3)葉酸

代謝経路の代替代謝経路の出現などである。スルホンアミドは本来グラム陽性球菌からグラム陰性菌に対して広範囲に抗菌活性を有していたが、現在では多くの抗菌薬に耐性化しており、その使用は限られている。スルファジアジンに対する耐性をもつトキソプラズマ原虫株の存在が *in vitro* での解析で報告されているが、その臨床的意義はまだ明らかではない[2]。

#### <薬物動態>

A 経口投与後、ピリメタミンは約 2~6 時間で最大血中濃度に達する。87%が血漿タンパク質と結合し、主に腎臓、肺、肝臓、脾臓に蓄積する。腎から 46%が排泄される。血中半減期は 96 時間である。乳汁中に分泌される。

B スルホンアミドは、消化管から急速に吸収され、血中濃度のピークは 3~6 時間後に得られる。薬剤の主要な吸収部位は小腸で、血漿蛋白とは 55% が結合する。体内分布も均一で、胸膜、腹膜および眼球にも移行し、脳脊髄液にも容易に分布するほか、胎盤も容易に通過する。肝臓で代謝を受け、その代謝産物が N4-アセチル化スルホンアミドであり、抗菌活性を失う。一方、遊離型およびアセチル化型ともに大部分は腎臓から排泄されるため、体内での半減期は腎機能に依存する。特に酸性尿ではスルホンアミドは不溶性となり、析出して腎結石を生じるリスクとなる。アルカリ（炭酸水素ナトリウム）の投与は、尿をアルカリ化させ、スルホンアミドの尿細管における再吸収を抑制するため、腎臓でのクリアランスを加速する。

#### <適応> [3-6]

##### [成人での用法・用量]

トキソプラズマ症として下記のように病態にあわせて投与する。なお、妊婦に対する投与については、専門家に個別に相談すること。

妊婦の初感染（胎児感染あり）；(a)~(c)を併用する。

(a)ピリメタミン；最初の2日間100 mg/日 分2、その後50 mg/日（分娩まで）

(b)サルファジアジン；最初の2日間75 mg/kg/日（最大 4g/日）分2、その後 100 mg/kg/日（最大 4 g/日）分2（分娩まで）

(c)ロイコボリン；5-20 mg/日（ピリメタミン中止後1週間まで継続）

1) 眼トキソプラズマ症；(a)~(d)を併用する。

(a)ピリメタミン；初日200 mg/日 分2、その後50~75 mg/日、症状軽快後1~2週まで。

(b)サルファジアジン；100 mg/kg/日 分2

(c)ロイコボリン；5-20 mg/日 週3回（ピリメタミン中止後1週まで継続）

(d) プレドニゾロン ; 1 mg/kg/日 分 2 (症状が軽快するまで)

2) トキソプラズマ脳炎

標準療法 : (a) ~ (c) を併用する。

(a) ピリメタミン ; 初日 200 mg/日 分 2、その後 50~75mg/日 (症状軽快後 4~6 週)

(b) ロイコボリン ; 10-20 mg/日 (最大 50 mg) (ピロメタミン中止後 1 週まで継続)

(c) スルファジアジン ; 4.0-6.0 g/日 分 4 または

クリンダマイシン ; 2,400 mg/日 分 4 (注射は最大 4,800 mg/日)

代替療法 1

(a) ST 合剤 ; トリメトプリムとして 10 mg/kg/日 分 2 (症状軽快後 4-6 週)

代替療法 2 : (a) ~ (c) を併用する。

(a) ピリメタミン ; 初日 200 mg/日 分 2、その後 50~75 mg/日

(b) ロイコボリン ; 10-20 mg/日 (最大 50 mg) (ピリメタミン中止後 1 週まで継続)

(c) クラリスロマイシン ; 2 g/日 分 2 または

アトバコン ; 3,000 mg/日 分 4 または

アジスロマイシン ; 1,200-1,500mg/日 または

ダプソン ; 100 mg/日

\* AIDS 患者の場合、CD4 数 200/mm<sup>3</sup> 以上が 6 ヶ月維持するまで、2 次予防としてピリメタミン 25-75 mg/日、サルファジアジン 4.0-6.0 g/日 分 4、ロイコボリン 10-25 mg/日の投与を行う。

[小児における用法・用量]

必ず専門家に個別に相談すること。

先天性トキソプラズマ症 ; (a) ~ (d) を併用する。

(a) ピリメタミン ; 最初の 2 日間 2 mg/kg/日、その後 2~6 ヶ月間 1 mg/kg/日 (1 年間)

(b) サルファジアジン ; 100 mg/kg/日 分 2

(c) ロイコボリン ; 10 mg/日 (週 3 回、ピリメタミン中止後 1 週まで継続)

(d) プレドニゾロン ; 1 mg/kg/日 分 2 (症状が軽快するまで)

<効果>

AIDS 患者でのトキソプラズマ脳炎に対するピリメタミン/スルファジアジンの効果は、68~95%と報告されている[7]。トキソプラズマ脳炎に対する標準治療は、ピリメタミン+スルファジアジン(PYR+SULF)もしくはピリメタミン+クリンダマイシン(PYR+CLIN)とされ、その代替療法としてトリメトプリム/スルファメトキサゾール(ST 合剤)があげられる[8]。PYR+SULF 群 と PRY+CLIN 群とを比較した大規模臨床試験では、臨床的効果に差がないとする報告がある一方、PRY+CLIN 群では治療後の維持療法の時期での再発率が有意に高いとする報告もある[9-11]。PYR+SULF と ST 合剤との臨床効果を比較した試験では、差はみられて

いない[12]。一方、忍容性についてはPRY+SULF群で有意に低く、薬剤による腎障害が最も高いとされる[13]。他に、アトバコンとの併用療法（アトバコン+PYR もしくは +SULF）による治療については、嘔気などの消化器症状に伴う忍容性に問題がみられるものの、他の併用群と同等の効果が持つことが示唆されている[14]。

#### <副作用>

A ピリメタミンを単独で使用する場合、通常の抗マラリア用量では、ほとんど毒性を起こさない。トキソプラズマ症に対する治療では葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血を呈することが多いが、薬物の中断で容易に改善し、初めから葉酸製剤（ロイコボリン）を併用することで防げる。トキソプラズマ症治療のためのスルファジアジン（4～6g/日）と高用量のピリメタミン（75 mg/日）との併用では、免疫機能低下患者の約40%に皮疹、骨髄抑制、腎毒性を生じるが、これらの多くはピリメタミンでなく、スルファジアジンによるとされる[15]。

#### B

##### 1) 腎・尿路障害

スルファジアジンが結晶化して障害を引き起こす。特に尿pHが5.5を下回ると不溶性となり、腎結石を生じるほか、場合によっては急性腎不全を生じることがある。そのため、飲水を励行（少なくとも成人で1,200 ml/日の尿量を維持するだけの飲水量を維持すること）し、尿中の結晶をモニタリングすることが重要である[8]。一方、尿中に結晶を認めた際には、炭酸水素ナトリウムの内服を行い、尿pHを7.5以上に保つように心掛けること。

##### 2) 造血系障害

###### (a) 急性溶血性貧血

正確なメカニズムはわかっていないが、頻度も不明である。グルコース 6-リン酸脱水素酵素欠乏症患者に投与した場合には、溶血性貧血を生じることが多い。

###### (b) 顆粒球減少症

スルファジアジンを投与した際の、およそ0.1%で発症し、多くは服薬中止で改善することが多い。

###### (c) 再生不良性貧血

非常にまれに発症副作用で、致命的な障害となることもある。

###### (d) 過敏症（皮疹・発熱）

発疹、皮膚紅潮、掻痒感、光線過敏などの症状を来す可能性がある。正確な頻度は不明であるが、エイズ患者では、皮疹の出現頻度が高まることが知られている。

###### (e) 肝障害 / 黄色萎縮症

およそ0.1%未満の患者でおこり、スルホンアミド内服開始後3～5日後に出現し、急性の黄色萎縮症を呈して死亡する症例もある。

###### (f) その他の副作用



食欲不振、悪心、嘔吐は12%以上の患者でおこり、中枢神経への障害と考えられている。この他、頻度は不明であるが、めまい、錯覚、錯乱、抑うつ等の精神障害も起こりうる。

<使用禁忌>

本薬剤に過敏症を有する者。葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血の者。

<使用注意>

腎、肝障害を有する者、葉酸欠乏あるいはその可能性のある者（吸収不良症候群、アルコール依存症、妊娠中、フェニトインなどの薬剤を内服中）では注意が必要。

<薬物相互作用>

スルホンアミド類、ST合剤、プログアニル、ジドブジン、メトトレキサートなどの骨髄抑制を生じる薬剤と併用すると、骨髄抑制のリスクを高めるとされる。

2. 諸外国の承認状況

A 欧州連合内で販売されているということ以上の情報は得られず。

B 不明

3. 添付文書（原本）

GlaxoSmithKline UK. Product information 2006

<http://www.medicines.org.uk/EMC/printfriendlydocument.aspx?documentid=729&companyid=755>

#### 4. 添付文書（和訳）

製品名                   ダラプリム 25mg 錠

1) 配合量               ピリメタミン 25mg

2) 剤形                   錠剤 錠剤は白色、円形で GS A3A と印がされている。

#### 3) 臨床的特徴

##### 3.1) 適応

###### ・ マラリア予防

ダラプリムは、マラリアの化学予防に用いられる。しかしながら、世界中でピリメタミンへの薬剤耐性が広がっているため、ダラプリムはピリメタミンに効果があると分かっている地域の住民にのみマラリア化学予防の適応があるとみなされている。旅行者の予防には不適切である。

###### ・ トキソプラズマ症

無症状や、軽症のトキソプラズマ感染症には普通、治療は不要とされている。ダラプリムは、スルホンアミドと併用して、以下に記すようなトキソプラズマ感染に関連した病態の治療薬として用いられる：

AIDS を含む免疫不全状態の患者に起こる、トキソプラズマ脳炎や他の兆候がある場合。

視力障害の危険性がある眼への感染がある場合。

妊娠中の母体感染による、胎児感染が証明された場合。

トキソプラズマ症の治療の際、ダラプリムを単剤で用いてはいけない。ダラプリムはシナジー効果のある薬剤、通常は 4.2 で推奨されるように経口スルホンアミドと組み合わせで服用する。

##### 3.2) 用法・用量

###### ・ マラリア化学予防

成人： 週一回、1 錠

小児：10 歳以上           週一回、1 錠

          : 5~10 歳               週一回、1/2 錠

          : 5 歳以下           適応外

ダラプリムは急速に吸収されるため、予防効果は最初の 1 錠を内服後すぐに期待できる。化学予防は流行地に到着する前に開始すべきであり、週に一回内服する。マラリア非流行地域に戻った後、4 週間以上は内服を継続する。

###### ・ トキソプラズマ症の治療

ダラプリムはスルファジアジンか、他の適切なスルホンアミドと一緒に使用するべきである。ピリメタミン単独に比して、多剤との併用の方が効果は高い。しかしながら、患者