

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-183
	成分名 (一般名)	ピリメサミン (Pyrimethamine)
	販売名	Daraprim (海外での販売名)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	初日は1回 200mg、その後は1回 50-75mg/日を経口投与する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本疾患の患者の殆どは HIV 感染患者であり、抗 HIV 薬の申請の枠組み下で、エイズ治療研究班のデータ使用が可能であることが前提と考える。 米国および英国ガイドラインでは、本疾患の標準治療は本剤と他剤 (スルファジアジン、ホリナートカルシウム) の併用である ((4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況参照)。しかし、	

	<p>スルファジアジンは国内では外用剤しか承認が得られておらず、ホリナートカルシウムは国内で承認は得られているものの、トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防に対する適応は得られていない。従って、国内で標準治療法を実施可能とするためには、スルファジアジンおよびホリナートカルシウムの両薬剤についても開発意思が得られ、承認されなければならない。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>トキソプラズマ脳炎は治療をしなければ脳内の膿瘍が拡大し死に至る重篤な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>既存の療法が国内になく、海外においては本剤は当該適応の標準薬である。米国ガイドラインには、本剤を使用しない代替療法が記載されているものの、有効性を示す有力なエビデンスと十分な臨床的ベネフィットによって裏付けがとれているものは無い。本剤は、本邦において未承認薬であるが、エイズ治療薬研究班における日本人エイズトキソプラズマ脳炎に対する使用経験から、日本人患者に対する本剤の有効性・安全性が推測可能である。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での承認内容]

欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	<p>販売名 (企業名) Daraprim 25mg Tablets (GlaxoSmithKline)</p>
	<p>効能・効果</p> <p><u>トキソプラズマ症の治療</u> : DARAPRIM は、スルホンアミド系薬剤と併用する場合、<u>トキソプラズマ症の治療を適応とする。これは両剤の併用によって相乗作用が得られるためである。</u></p> <p><u>急性マラリアの治療</u> : DARAPRIM は、急性マラリアの治療にも用いる。単独で急性マラリアの治療に用いてはならない。急性マラリアの治療には chloroquine またはキニーネ等の速効性殺シズント薬が適応となっており、これらを用いることが望ましい。しかし、DARAPRIM とスルホンアミド系薬剤 (スルファドキシシン等) との併用は、感染制御およびプラスモディウムの感受性株の抑制をもたらす。</p> <p><u>マラリアの化学的予防</u> : DARAPRIM は、プラスモディウムの感受性株に起因するマラリアの化学的予防を適応とする。しかし、世界各地でピリメサミン耐性が認められている。大部分の地域では、旅行者に対する予防薬として用いるのは適切ではない。</p>
	<p>用法・用量</p> <p><u>トキソプラズマ症の治療</u> : <u>トキソプラズマ症の治療における DARAPRIM の用量は、最大限の治療効果を得るため、また、副作用を最小限に抑えるため、慎重に調節しなければならない。必要量において、本剤に対する忍容性には著明な変動がある。若年患者は高齢者よりも高い用量に忍容性を示す場合がある。あらゆる患者でフォリン酸との併用投与が強く推奨される。</u></p> <p><u>成人における開始用量は 50~75 mg/日であり、スルファドキシシン等、sulfapyrimidine 類のスルホンアミド系薬剤 1~4 g/日と併用投与する。治療に対する患者の反応および忍</u></p>

			<p>容性に応じて、この用量を通常 1～3 週間継続する。その後、用量を各剤の以前の用量の約 2 分の 1 まで減量し、さらに 4～5 週間継続してもよい。</p> <p>小児における DARAPRIM の用量は <u>1 mg/kg/日</u> であり、1 日量を 2 等分して投与する。2～4 日後、この用量を 2 分の 1 まで減量し、約 1 カ月間継続してもよい。小児にスルホンアミド系薬剤を投与する場合は、DARAPRIM と併用で用いるのが通常である。</p> <p>急性マラリアの治療：DARAPRIM を単独で急性マラリアの治療に用いることは推奨されない。急性マラリアの治療には chloroquine またはキニーネ等の速効性殺シズント薬が適応となっている。しかし、DARAPRIM を 25 mg/日の用量で 2 日間スルホンアミド系薬剤と併用すると、感染制御および非熱帯熱マラリアの抑制をもたらす。DARAPRIM は、感受性のあるプラスモディウムが存在する地域で感染した患者にのみ用いることが望ましい。半免疫者において DARAPRIM を単独で用いなければならない状況が発生した場合、急性マラリアに対する成人用量は 50 mg を 2 日間である。4～10 歳の小児には、25 mg/日を 2 日間投与してもよい。いずれの場合も、臨床的治癒が認められた後、化学的予防として下記の週 1 回レジメンを施行すること。抑制を含むレジメンは、早期再燃および晩期再発が典型的に見られる期間中（いずれの場合も 10 週間以上）は延長して施行すること。</p> <p>マラリアの化学的予防：</p> <p>成人および 10 歳超の小児患者—25 mg（1 錠）を週 1 回</p> <p>4～10 歳の小児—12.5 mg（2 分の 1 錠）を週 1 回</p> <p>乳児および 4 歳未満の小児—6.25 mg（4 分の 1 錠）を週 1 回</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Daraprim 25mg Tablets (GlaxoSmithKline)
		効能・効果	<p>マラリアの予防</p> <p>Daraprim は、プラスモディウムの感受性株に起因するマラリアの化学的予防を適応とする。しかし、世界各地でピリメサミン耐性の増加が認められているため、Daraprim はピリメサミンの有効性が認められる地域の住民にのみ用いるのが適切と考えられる。旅行者に対する予防薬として用いるのは適切ではない。</p> <p><u>トキソプラズマ症</u></p> <p><u>無症候性または軽度のトキソプラズマ感染に対しては、治療は通常不要である。</u></p> <p><u>Daraprim は、スルホンアミド系薬剤と併用する場合、トキソプラズマ感染に関連した以下の病態の治療に有効である。</u></p> <p><u>後天性免疫不全症候群（AIDS）患者を含む免疫不全者におけるトキソプラズマ脳炎およびその他の症状</u></p> <p><u>視覚障害のリスクがあると考えられる眼部感染</u></p> <p><u>妊娠中の母体感染後の胎児感染の確定診断例</u></p> <p><u>トキソプラズマ症の治療の場合、Daraprim を単独療法として用いてはならない。</u></p> <p><u>Daraprim は相乗作用のある薬剤（4.2 項「用法・用量」で推奨するとおり、通常はスルホンアミド系薬剤の経口投与）と併用しなければならない。</u></p>
		用法・用量	<p>マラリアの予防：</p> <p>成人：毎週定期的に 1 錠。</p> <p>小児：10 歳超：毎週定期的に 1 錠。</p>

			<p>5～10歳：毎週定期的に2分の1錠。 5歳未満：本剤は適用されない。 Daraprimは速やかに吸収される。このため、初回投与後ただちに予防効果があらわれると予想される。予防投与は流行地に到着する前に開始し、週1回継続すること。マラリア非流行地域に戻ったら、さらに4週間投与を継続すること。</p> <p><u>トキソプラズマ症の治療：</u></p> <p><u>Daraprimは、スルファジアジンまたは他の適切なスルホンアミド系薬剤と併用投与すること。その他の併用投与がピリメサミン単独投与よりもどの程度優れているかに関しては、わずかなデータしか得られていない。ただし、スルホンアミド系薬剤に不耐容の患者では、スルホンアミド系薬剤の代わりにクリンダマイシン等、別の薬剤を用いることを検討すること。</u></p> <p><u>トキソプラズマ症の治療の場合は、骨髄抑制のリスクを軽減するため、Daraprimを投与するすべての患者に葉酸のサプリメントを投与すること。可能な場合は、ホリナートカルシウムを投与すること。葉酸はホリナートカルシウムよりも効果が低い可能性がある。</u></p> <p><u>Daraprimは通常3～6週間投与し、免疫抑制患者では3週間以上とする。さらに治療が必要な場合には、次の投与までに2週間の期間をおくこと。</u></p> <p><u>トキソプラズマ症の治療におけるピリメサミンの用量反応試験は実施されていない。したがって、以下の推奨事項は単なる指針である。</u></p> <p><u>免疫不全患者におけるトキソプラズマ脳炎およびその他の症状に対する用法・用量（成</u></p>
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p><u>人および 5 歳超の小児)</u></p> <p><u>Daraprim</u> <u>治療の最初の 2～3 日間は、負荷用量として</u> <u>100～200 mg/日を投与する。</u></p> <p><u>後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者のトキソプラズマ脳炎の治療におけるその後の至適用量は完全に確立されていないが、通常は 25～75 mg/日の範囲である。100 mg/日までの用量が用いられ、効果が認められている。</u> <u>急性感染の治療期間は、臨床反応および忍容性によって異なるが、通常は 3～6 週間以上とする。</u></p> <p><u>免疫不全患者では、再発を防ぐには無期限に維持療法が必要である。至適用量レジメンを確立するにはエビデンスが不足しているが、25～100 mg/日の用量が用いられ、効果が認められている。</u></p> <p><u>スルファジアジン 2～6 g/日の分割投与。</u></p> <p><u>眼部感染の治療における用法・用量 (成人および 5 歳超の小児)</u></p> <p><u>Daraprim</u> <u>負荷用量として 100 mg を 1～2 日間投与し、次いで維持量として 25～50 mg/日を投与する。至適維持量は明確に確立されていない。</u></p> <p><u>スルファジアジン 2～4 g/日の分割投与。</u></p> <p><u>妊娠中の胎児トキソプラズマ症の治療における用法・用量</u></p> <p><u>4.4 項「特別な警告及び使用上の注意」および 4.6 項「妊婦及び授乳婦への投与」を参照</u></p>
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>Daraprim:</u> <u>25～50 mg/日</u></p> <p><u>Sulphadiazine</u> <u>2～4 g/日の分割投与</u></p> <p><u>5歳未満の小児</u></p> <p><u>小児における用量に関して特別な推奨事項を示すには十分なデータが得られていない。本剤は5歳未満の小児には不適である。</u></p> <p><u>高齢者への投与</u></p> <p><u>高齢者に対する Daraprim の作用については明確な情報が得られていない。理論的には、高齢患者はトキソプラズマ症の治療における Daraprim の連日投与に伴って葉酸抑制をきたしやすいと考えられることから、葉酸のサプリメントが不可欠である（「特別な警告及び使用上の注意」を参照）。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Daraprim 25mg Tablets (GlaxoSmithKline)
	効能・効果	<p><u>眼感染症および先天性感染症を含むトキソプラズマ症の治療、ならびに免疫不全例におけるトキソプラズマ症治療のために、スルホンアミド（スルファジアジン等）と併用投与する。</u></p> <p><u>本剤は単独で投与しないこと。</u></p>
	用法・用量	<p><u>用量</u></p> <p><u>ピリメサミンを用いたトキソプラズマ症治療について、用量設定試験は実施されていない。このため、表1には推奨用量のみを示す。</u></p> <p><u>トキソプラズマ症の治療時には、表1に示される投与法に従って、本剤をスルホンアミド（スルファジアジン）と併用投与する。</u></p> <p><u>25 mg未満の単回投与を要する場合には、薬剤のモニタリング実施下で適切な用量を投与すること。</u></p> <p><u>警告</u></p> <p><u>新生児においては、治療により得られる利益に対する、スルファジアジンまたは他のスルホンアミド投与に伴うリスクを十分に考慮すること。</u></p>

(免疫不全例におけるトキソプラズマ症の
治療)

成人

重度の著しい免疫不全患者、特にトキソプラズマ症脳炎がエイズ (AIDS) の合併症として認められる患者治療時の投与法は確立していない。下記 (表2) の代替投与法を成人に適用し、症状のコントロールが認められているが、治癒には至っていない。そのため、本剤と他剤との併用療法を継続する必要がある可能性がある。

小児

免疫不全の小児患者に特に推奨される投与法はないため、他のトキソプラズマ感染小児に推奨される前述の投与法 (表1) に従って投与すること。

(妊婦におけるトキソプラズマ症の治療)

「4.6. 妊娠および授乳」の項の指示に従って投与すること。

本剤 1～2錠 (ピリメサミン 25～50 mg) /日
およびスルファジアジン 2～4 g/日を4回に
分割投与する。

高齢者

高齢者における本剤の使用について、これまでに正確な情報は得られていない。理論的には、高齢者では、トキソプラズマ症治療時に本剤推奨用量を投与した場合に葉酸欠乏が生じ易いので、葉酸カルシウムの追加投与が特に重要である (「4.4. 特別な注意および使用上の注意」の項の「追加注意事項」も参照)。

腎機能障害患者

ピリメサミンの主な排泄経路は腎臓でないため、腎機能低下患者においてピリメサミンの排泄が著しく障害されることはないが、腎機能低下患者における本剤の使用に関するデータはない。本剤はスルホンアミドと併用投与されるため、腎機能低下患者におけるスルホンアミド蓄積を避けるよう注意すること。

肝機能障害患者

ピリメサミンは主に肝臓で代謝される。肝障害患者でのピリメサミン使用に関するデータは限られているが、軽度肝障害患者で、トキソプラズマ症治療のために、本剤をスルホ

ンアミドと併用投与した場合に効果が認められている。肝機能低下患者に一般的に推奨される用量調節法はないため、症例ごとに、減量を考慮すること。

用法

食後に十分な液体とともに嚙まずに服用するのが最も好ましい。

投与期間

投与期間は3～6週間である。さらに治療を継続する必要があると判明した場合には、2週間の休薬期間を設けること。

表 1

	1日 (初回投 与量)	1日投与 量	スルファジ アジン (1日投与量、 4回に分割投 与)
成人 およ び>6 歳の 小児	4錠 (ピリメ サミン 100 mg)	1～2錠 (ピリメ サミン 25～50 mg)	150 mg/kg 体 重 (最大 4000 mg)
3～6 歳の 小児	2 mg/kg 体重 (最大 2 錠/ピリ メサミ ン 50 mg)	1 mg/kg 体重 (最大 1 錠/ピリ メサミン 25 mg)	150 mg/kg 体 重 (最大 2000 mg)
10ヶ 月～2 歳の 小児	=	1mg/ kg 体重 (最大 1 錠/ピリ メサミン 25 mg)	150mg/kg 体 重 (最大 1500 mg)
3～9 ヶ月 の小 児	=	ピリメサ ミン 6.25 mg/ 日	100mg/kg 体 重 (最大 1000 mg)
<3ヶ 月の 乳児 (先天 性ト キン プラ ズマ 症)	=	1日おき にピリメ サミン 6.25 mg	100mg/kg 体 重 (最大 750mg) 毎日または1 日おきに投 与

			<p>表 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>初回投与量</th> <th>1日投与量</th> <th>スルファジアジン (1日投与量、4回に分割投与)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代替投与法 1</td> <td>4錠 (ピリメサミン 100 mg) 毎日、2 ～3日間 投与</td> <td>1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)</td> <td>2～6 g/日</td> </tr> <tr> <td>代替投与法 2</td> <td>=</td> <td>1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)</td> <td>2～6 g/日</td> </tr> </tbody> </table>		初回投与量	1日投与量	スルファジアジン (1日投与量、4回に分割投与)	代替投与法 1	4錠 (ピリメサミン 100 mg) 毎日、2 ～3日間 投与	1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)	2～6 g/日	代替投与法 2	=	1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)	2～6 g/日
	初回投与量	1日投与量	スルファジアジン (1日投与量、4回に分割投与)												
代替投与法 1	4錠 (ピリメサミン 100 mg) 毎日、2 ～3日間 投与	1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)	2～6 g/日												
代替投与法 2	=	1～2錠 (ピリメサ ミン 25～ 50 mg)	2～6 g/日												
	備考														
仏国	販売名（企業名）	承認なし													
	効能・効果														
	用法・用量														
	備考														
加国	販売名（企業名）	Daraprim Tablets (GlaxoSmithKline)													
	効能・効果	<p>急性マラリアの治療：急性感染の治療には速効性殺シズント薬 (chloroquine またはキニーネ等) が適応となっており、これらを用いることが望ましい。しかし、DARAPRIM[®] (ピリメサミン) との併用は、感染制御および抑制治癒をもたらす。</p> <p>トキソプラズマ症の治療：DARAPRIM[®]はトキソプラズマ症の治療にも用いる。この目的で用いる場合は、本剤をスルホンアミド系薬剤と併用する必要がある。これは両剤の併用によって相乗作用が得られるためである。</p>													
	用法・用量	<p>急性マラリアの治療</p> <p>ピリメサミンは、感受性のあるプラスモディウムのみが存在する地域で用いること。非免疫者において本剤を単独で急性マラリア感染の治療に用いることは推奨されない。急性感染の治療としては、速効性殺シズント薬 (chloroquine またはキニーネ) が適応となっている。しかし、ピリメサミンを 25 mg/日の</p>													

			<p>用量で2日間併用すると、感染制御および抑制治癒をもたらす。</p> <p>半免疫者においてピリメサミンを単独で用いなければならない状況が発生した場合、急性感染に対する成人用量は50 mg/日を2日間である。4～10歳の小児には、25 mg/日を2日間投与してもよい。</p> <p>ピリメサミンは、sulfalene、スルファドキシシンまたは他の長時間作用性スルホンアミド系薬剤と併用投与すること。</p> <p>成人および14歳超の小児</p> <p>単回投与として、ピリメサミン50～75 mgとsulfaleneまたはスルファドキシシン1～1.5 gを併用する。</p> <p>9～14歳の小児</p> <p>単回投与として、ピリメサミン50 mgとsulfaleneまたはスルファドキシシン1 gを併用する。</p> <p>4～8歳の小児</p> <p>単回投与として、ピリメサミン25 mgとsulfaleneまたはスルファドキシシン500 mgを併用する。</p> <p>4歳未満の小児</p> <p>単回投与として、ピリメサミン12.5 mgとsulfaleneまたはスルファドキシシン250 mgを併用する。</p> <p><u>トキソプラズマ症の治療</u></p> <p><u>ピリメサミンは、スルファジアジンまたは他の適切なスルホンアミド系薬剤と併用投与すること（「使用上の注意」を参照）。</u></p> <p><u>成人および6歳超の小児</u></p> <p><u>初回量としてピリメサミン50 mgを投与</u></p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>し、次いでピリメサミン 25 mg/日と併用で、スルファジアジン 150 mg/kg/日（最高 4 g）を 4 回に分けて投与する。</p> <p>2～6 歳の小児</p> <p>初回量としてピリメサミン 25 mg を投与し、次いでピリメサミン 12.5 mg/日と併用で、スルファジアジン 150 mg/kg/日（最高 2 g）を 4 回に分けて投与する。</p> <p>10 カ月～2 歳の小児</p> <p>ピリメサミン 12.5 mg/日と併用で、スルファジアジン 150 mg/kg/日（最高 1.5 g）を 4 回に分けて投与する。</p> <p>3～9 カ月の乳児</p> <p>ピリメサミン 6.25 mg/日と併用で、スルファジアジン 100 mg/kg/日（最高 1 g）を 4 回に分けて投与する。</p> <p>3 カ月未満の乳児</p> <p>ピリメサミン 6.25 mg を 1 日おきに投与し、併用でスルファジアジン 100 mg/kg（最高 750 mg）を 1 日おきに 4 回に分けて投与する。</p> <p>スルファジアジンまたは他のスルホンアミド系薬剤を新生児に投与する際のリスクについて、治療上の有益性と比較考量すること。</p> <p>投与は 3～6 週間継続すること。さらに治療が必要な場合には、次の投与までに 2 週間の期間をおくこと。</p>
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Daraprim Tablets (GlaxoSmithKline)
	効能・効果	トキソプラズマ症：Daraprim とスルホンアミド系薬剤の併用は、先天性および後天性感染の治療に有効である。
	用法・用量	トキソプラズマ症：Daraprim は、スルファジ

		<p>アジンまたは他のスルホンアミド系薬剤と併用投与すること。</p> <table border="1" data-bbox="778 331 1369 1411"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Daraprim</th> <th>スルファジアジン</th> </tr> <tr> <th></th> <th>初回量</th> <th>その後の1日量</th> <th>(1日量、4回に分けて投与)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人および6歳超の小児</td> <td>2錠</td> <td>1錠</td> <td>150 mg/kg 体重 (最高4g)</td> </tr> <tr> <td>2～6歳の小児</td> <td>1錠</td> <td>2分の1錠</td> <td>150 mg/kg 体重 (最高2g)</td> </tr> <tr> <td>10カ月～2歳の小児</td> <td>—</td> <td>2分の1錠</td> <td>150 mg/kg 体重 (最高1.5g)</td> </tr> <tr> <td>3～9カ月の乳児</td> <td>—</td> <td>4分の1錠</td> <td>100 mg/kg 体重 (最高1g)</td> </tr> <tr> <td>3カ月未満の乳児</td> <td>—</td> <td>4分の1錠を1日おき</td> <td>100 mg/kg 体重 (最高750mg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与は3～6週間行うこと。さらに治療が必要な場合には、次の投与までに2週間の期間をおくこと。</p>		Daraprim		スルファジアジン		初回量	その後の1日量	(1日量、4回に分けて投与)	成人および6歳超の小児	2錠	1錠	150 mg/kg 体重 (最高4g)	2～6歳の小児	1錠	2分の1錠	150 mg/kg 体重 (最高2g)	10カ月～2歳の小児	—	2分の1錠	150 mg/kg 体重 (最高1.5g)	3～9カ月の乳児	—	4分の1錠	100 mg/kg 体重 (最高1g)	3カ月未満の乳児	—	4分の1錠を1日おき	100 mg/kg 体重 (最高750mg)
	Daraprim		スルファジアジン																											
	初回量	その後の1日量	(1日量、4回に分けて投与)																											
成人および6歳超の小児	2錠	1錠	150 mg/kg 体重 (最高4g)																											
2～6歳の小児	1錠	2分の1錠	150 mg/kg 体重 (最高2g)																											
10カ月～2歳の小児	—	2分の1錠	150 mg/kg 体重 (最高1.5g)																											
3～9カ月の乳児	—	4分の1錠	100 mg/kg 体重 (最高1g)																											
3カ月未満の乳児	—	4分の1錠を1日おき	100 mg/kg 体重 (最高750mg)																											
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準)</p>	<p> <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容] </p> <table border="1" data-bbox="405 1742 1380 2020"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>備考</p>																						
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																														
米国	ガイドライン名																													
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)																													

的使用内容を記載する。）		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

文献の検索方法（検索式や検索時期等）・検索結果：国外

①PubMed で以下の検索方法により検索したところ、40 の文献が抽出された。

これらのうち、トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防に関するランダム化比較試験、本剤の薬物動態試験の文献を以下に示す。

・ 検索方法

"pyrimethamine"[MeSH Terms] OR "pyrimethamine"[All Fields] AND ("toxoplasma"[MeSH Terms] OR "toxoplasma"[All Fields] OR ("toxoplasma"[All Fields] AND "gondii"[All Fields]) OR "toxoplasma gondii"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp]; 40

・ ランダム化比較試験

1) Kongsangdao ら、2007¹

トキソプラズマ脳症を発症したエイズ患者を対象として、ピリメサミン（100mg/日または 50 mg/日）/スルファジアジン（4g/日）/フォリン酸（25mg/日）併用療法およびトリメトプリム（10 mg/kg/日）/スルファメトキサゾール（50 mg/kg/日）併用療法の有効性を比較検討するためのランダム化非盲検試験を実施した。6 週間の投与期間で 3 群を比較したところ、中止脱落率に差は認められず、治療効果はピリメサミン（50 mg/日）/スルファジアジン（4g/日）/フォリン酸（25mg/日）群が最も優れていた。

2) Soheilian ら、2005²

眼トキソプラズマ症患者を対象に、ピリメサミン/スルファジアジン/プレドニゾロン併用療法（標準療法）とトリメトプリム/スルファメトキサゾール/プレドニゾロン併用療法の有効性及び安全性を比較検討するため、ランダム化単盲検比較試験を実施した。試験期間は 6 週間であり、29 例がピリメサミン/スルファジアジン/プレドニゾロン（P-S）群、30 例がトリメトプリム/スルファメトキサゾール/プレドニゾロン（T-S）群に割付けられた。有効性評価の結果、投与後の平均視力は P-S 群で 0.12logMAR、T-S 群で 0.09logMAR であり、群間で有意な差は認められなかった（P=0.56）。各群の視力改善は P-S 群で 0.56logMAR 単位（P<0.01）、T-S 群で 0.52logMAR 単位（P<0.01）であり、両群とも投与開始時に比べ有意な視力改善が認められたが、群間で有意な差は認められなかった（P=0.75）。有害事象は両群とも 1 例のみに発現した。以上より、トリメトプリム/スルファメトキサゾール/プレドニゾロンによる治療は標準療法の代替療法になり得ると結論づけられた。

3) Torre ら、1998³

トキソプラズマ脳炎を発症したエイズ患者を対象に、ピリメサミン/スルファジアジン（P-S）の併用療法（標準療法）とトリメトプリム/スルファメトキサゾール

ール (TMP-SMX) の併用療法の有効性および安全性を比較検討するためのパイロット試験として、ランダム化非盲検比較試験を実施した。37 例が P-S 群 (ピリメサミン 50mg/日、スルファジアジン 60mg/kg/日を 30 日間投与した後に、半分の量を 3 カ月間投与)、40 例が TMP-SMX 群 (トリメトプリム 10mg/kg/日、スルファメトキサゾール 50mg/kg/日を 30 日間投与した後に、半分の量を 3 カ月間投与) に割付けられた。投与開始 30 日の時点での臨床効果は、P-S 群で完全消失 23 例 (65.7%)、部分消失 7 例 (20%)、不変もしくは症状進行 5 例 (14.2%)、TMP-SMX 群で完全消失 23 例 (62.1%)、部分消失 8 例 (21.6%)、不変もしくは症状進行 6 例 (16.2%) であり、群間で有意な差は認められなかった (P 値未記載)。投与終了時までの再発は P-S 群で 0 例、TMP-SMX 群で 1 例に認められ、生存率に群間差は認められなかった。有害事象の発現事象数は P-S 群で有意に多く (P=0.00162)、TMP-SMX が標準療法の代替療法となり得ることが示唆された。

なお、本文献については、米国ガイドライン中で「ある小規模な無作為化臨床試験では、ピリメタミン・スルファジアジンよりも TMP:SMX の方が有効性と忍容性に優れていると報告されているが、TMP:SMX は *in vitro* 活性が低く、実績も少ないことを考えると、選択肢のひとつと考えた方がよい」と記述されており、エビデンスレベルも BI とされている¹⁵。

・薬物動態試験

1) Jacobson ら、1996⁴

Toxoplasma gondii に血清反応陽性の HIV 患者 11 例を対象として、ピリメサミンの薬物動態試験を実施した。ピリメサミン 200mg を初日に、その後 50mg を 21 日間投与し、非コンパートメント解析およびコンパートメント解析を実施した。ピリメサミンの薬物動態は HIV 患者と非 HIV 患者で同様であった。

② Embase で以下の検索方法により検索したところ、20 の文献が抽出された。抽出結果に含まれる、トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防に関するランダム化比較試験、本剤の薬物動態試験の文献を示す。

・検索方法

1. 'pyrimethamine'/exp ; 8,680
2. 'toxoplasma gondii'/exp; 8,345
3. 'pyrimethamine'/exp AND 'toxoplasma gondii'/exp;752
4. 'pyrimethamine'/exp AND 'toxoplasma gondii'/exp AND [controlled clinical trial]/lim AND [humans]/lim; 20

・ランダム化比較試験

該当文献無し

薬物動態試験

1) Jacobson ら、1996⁴

(同上)

文献の検索方法（検索式や検索時期等）・検索結果：国内

医学中央雑誌 Web（2011年12月13日現在）で以下の検索方法により検索した。本剤に関して、臨床試験に関する報告は無い。

・検索方法

1. ピリメサミン/AL or (Pyrimethamine/TH or pyrimethamine/AL ; 227
2. Toxoplasma/TH or トキソプラズマ/AL) or ("Toxoplasma"/TH or "Toxoplasma gondii"/AL); 2,411
3. #1 and #2 ; 91
4. #3 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン); 0

その他、本剤の臨床試験に関する文献等

1) Katlama ら、1996⁵

トキソプラズマ脳炎を発症したエイズ患者を対象に、ピリメサミン/スルファジアジン (P-S) 併用療法（標準療法）と、ピリメサミン/クリンダマイシン (P-C) 併用療法の有効性および忍容性を比較検討するため、ランダム化非盲検比較試験を実施した。147例が P-S 群（急性期療法としてピリメサミン 50mg/日、スルファジアジン 4g/日を 6 週間投与後、維持期療法としてピリメサミン 25mg/日、スルファジアジン 2g/日を投与）、152例が P-C 群（急性期療法としてピリメサミン 50mg/日、クリンダマイシン 2.4g/日を 6 週間投与後、維持期療法としてピリメサミン 25mg/日、クリンダマイシン 1.2g/日を投与）に割付けられた。急性期療法の臨床効果は、P-S 群で完全消失または部分消失が 112 例（76%）、P-C 群で完全消失または部分消失が 103 例（68%）であり、群間で有意な差は認められなかった ($P=0.105$; χ^2 検定)。脳病変再発は P-S 群で 20 例、P-C 群で 32 例に認められ、再発までの期間の中央値 P-S 群 > 130 週、P-C 群 89 週であった ($P=0.02$; ログランク検定)。トキソプラズマ脳症の再発リスクは P-C 群の方が 2 倍高かった。群間で生存率に有意差は認められなかった (生存期間中央値 : P-S 群 49 週、P-C 群 38 週、 $P=0.27$; ログランク検定)。有害事象発現率は両群同様であったが、副作用による中止率は P-S 群の方が有意に高かった (P-S 群 44 例 [30%]、P-C 群 17 例 [11%]、 $P=0.001$)。以上より、P-S はトキソプラズマ脳炎に対する最も有効な治療方法であること、P-C は、再発予防効果は低いものの、代替療法となり得ることが示された。

2) Dannemann ら、1992⁶

トキソプラズマ脳炎を発症したエイズ患者を対象に、ピリメサミン/スルファジアジン (P-S) 併用療法と、ピリメサミン/クリンダマイシン (P-C) 併用療法の有効性および安全性を比較検討するため、ランダム化非盲検比較試験 (第Ⅱ相試験) を実施した。試験期間は 6 週間であり、33 例が P-S 群 (ピリメサミン: 開始日 200mg/日、その後 75mg/日、スルファジアジン: 100mg/kg/日)、26 例が P-C 群 (ピリメサミン: 開始日 200mg/日、その後 75mg/日、クリンダマイシン: 1200mg を 6 時間毎に 3 週間投与した後に、300mg を 6 時間毎または 450mg を 8 時間毎) に割付けられた。臨床効果は、P-S 群で完全消失または部分消失が 23 例 (70%)、P-C 群で完全消失または部分消失が 17 例 (65%) であった。死亡は P-S 群で 2 例、P-C 群で 5 例であり、生存率は P-S 群 (0.93) の方が P-C 群 (0.80) より高かった (ハザード比 3.25、P=0.13)。有害事象の発現率は両群で同様であった。以上より、P-S と P-C の有効性はほぼ同等であり、P-C は P-S の代替療法となり得ることが示唆された。

3) Leport ら、1988⁷

ピリメサミン/スルファジアジン (P-S) 併用療法の有効性および再発予防のための長期維持療法の有用性を検討するため、1983 年 4 月から 1985 年 10 月までにトキソプラズマ脳炎と診断されたエイズ患者 35 例をレトロスペクティブに評価した。急性期療法 (ピリメサミン: 投与開始初日または 2 日目まで 100-200mg/日、その後 50-100mg/日、スルファジアジン: 2-6/kg/日) の結果、投与開始 2 カ月後の臨床評価は完全消失 10 例、部分消失 21 例、中止脱落 4 例であった。完全消失した 10 例と部分消失した 14 例は長期維持療法 (ピリメサミン: 25-50mg/日、スルファジアジン: 1-4/kg/日) に移行した。1986 年 2 月時点で 6 例が生存しており、その時点 (死亡例は死亡時点) の臨床効果は完全消失 14 例、後遺症 10 例であり、6 例に再発が認められた。副作用は 25 例に発現した。

4) Luft ら、1993⁸

トキソプラズマ脳炎を発症した HIV 感染者を対象に、ピリメサミン/クリンダマイシン (P-C) 併用療法 (ピリメサミン: 投与開始初日 200mg/日、その後 75mg/日、クリンダマイシン: 6 時間毎に 600mg) の有効性および安全性を検討するための非盲検パイロット試験 (第Ⅱ相試験) を実施した。試験期間は 6 週間であり、49 例に P-C 併用療法が実施された。臨床効果は有効 35 例 (71%)、無効 12 例 (24%)、効果不明が 2 例であった。有害事象は 8 例に発現した。

上記 4 文献の選定理由

PubMed ならびに Embase での検索結果には含まれていないものの、いずれも

米国ガイドラインの根拠論文であり、エビデンスレベルが AI とされていることから選定した。

国内における臨床試験等

該当文献なし

公表文献としての報告状況のまとめ

以上のように、本剤の臨床試験に関する文献の殆どは、トキソプラズマ脳症を発症した HIV 感染者を対象とした、標準療法であるピリメサミン/スルファジアジン (P-S) 併用療法と、代替療法 (ピリメサミン/クリンダマイシン [P-C] 併用療法またはトリメトプリム/スルファメトキサゾール [TMP-SMX] 併用療法) の比較試験に関する報告であった。P-S 併用療法の用量に関しては、急性期療法として投与開始時にピリメサミン 100-200mg/日、その後 50-100mg/日、スルファジアジン 2-6g/日を 6 週間投与後、維持期療法としてピリメサミン 25-50mg/日、スルファジアジン 1-4/kg/日の範囲内に含まれており、本用法・用量における有効率は代替療法と同程度という報告が殆どであった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 総説

Montoya ら、2004⁹

トキソプラズマ症の発症機序、病態、診断、治療および予防についての総説。トキソプラズマ脳炎の標準治療については、「ピリメサミン (初期用量 200mg/日、その後 50-75mg/日)、ホリナートカルシウム (10-20mg/日、最大 50mg/日) に加え、スルファジアジン (6 時間おきに 1-1.5g) またはクリンダマイシン (6 時間おきに 600mg) を少なくとも 4-6 週間」と記載されている。

2) メタ・アナリシス

該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition¹⁰

治療：トキソプラズマ脳炎の治療には、現在使用可能な薬剤のうち、ピリメサミンとスルファジアジンの組合せが好ましいが、使用できない場合トリメトプリム-スルファメトキサゾールが有効な代替療法である。

2) Cecil Medicine 24th Edition¹¹

ピリメサミンおよびスルファジアジンはトキソプラズマ症の治療に推奨される。

3) サンフォード感染症治療ガイド 2010 (第 40 版) ¹²

脳トキソプラズマ症

・第一選択薬：[Pyrimethamine 200mg 1 回経口、その後 75mg/日経口] + [スルファジアジン (体重に応じて：<60kg なら 1g、≥60kg なら 1.5g) 経口 6 時間ごと] + (ホリナートカルシウム 10-25mg/日経口) 症状/兆候の消失後最低 6 週、その後抑制的治療。または ST 50/10mg/kg/日経口または静注 12 時間ごとに分割し 30 日

・第二選択薬：[Pyrimethamine+ホリナートカルシウム (第一選択薬と同様)] +以下より 1 剤①CLDM600mg 経口/静注 6 時間ごと、または②ST 25/5mg/kg/日経口または静注 1 日 2 回、または③Atovaquone 750mg 経口 6 時間ごと。症状/兆候の消失後 4-6 週間治療、その後抑制治療。

脳トキソプラズマ症治療後の抑制

・第一選択薬：(スルファジアジン 2-4g 経口 1 日 2-4 回に分割投与) + (Pyrimethamine25-50mg 経口 24 時間ごと) + (ホリナートカルシウム 10-25mg 経口 24 時間ごと)。CD4>200 が 3 カ月続けば中止。

・第二選択薬：[(CLDM600mg 経口 8 時間ごと) + (Pyrimethamine 25-50mg 経口 24 時間ごと) + (ホリナートカルシウム 10-25mg 経口 24 時間ごと)] または Atovaquone 750mg 経口 6-12 時間ごと

<日本における教科書等>

1) 厚生労働省・エイズ治療薬研究班ホームページ ¹³

・初期治療：ピリメサミン 75-100mg/日、6 週間、その後は 25-50mg/日で、3-7 回/週で維持する。併用薬としてスルファジアジン 75mg/kg を投与後、100mg/kg/日を分 2 ないし分 4 (スルファ剤アレルギーにはクリンダマイシン 600mg を経口あるいは静脈内に 6 時間おきに投与する。) とホリナートカルシウム 10-20mg/日を毎日用いる。この治療を 6-9 週継続し維持治療へ移行する。ダプゾン、アジスロマイシンとの併用も報告されている。

・維持治療：ピリメサミン 50mg を一週間に 3 回服用する。スルファジアジン 2-4g/日を分 4 で一週間に 3 回服用する。スルファ剤アレルギーにはクリンダマイシン 300-450mg/回を 6-8 時間おきに服用する。ホリナートカルシウム 5-10mg/日を毎日服用する。

2) エイズ治療・研究開発センター (ACC) HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 第 2 版 ¹⁴

HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 第 2 版

治療は 6 週間を行うべきであり臨床所見や画像所見次第ではそれ以上行う。

治療例

pyrimethamine 75-100mg 分1 (初日のみ 200mg 分1) +leucovorin 10-25mg 分1+sulfadiazine 4-6g 分4 または clindamycin 600mg × 4 (内服/点滴)
治療後は再発予防 (2次予防) を行う。

pyrimethamine 25-50mg 分1+leucovorin 10-25mg 分1+sulfadiazine 2-4g 分2 または clindamycin 900mg 分3

再発予防の中止基準は CD4 が 200/μL 以上 6ヶ月間維持できていることである。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America¹⁵

・推奨治療

ピリメサミン 200 mg 経口×1回、その後 50 mg/日 (60 kg 未満)～75 mg/日 (60kg 以上) 経口+6時間毎にスルファジアジン 1,000 mg (60 kg 未満)～1,500 mg (60kg 以上) 経口+ホリナートカルシウム 10～25 mg/日経口 (50 mg まで増量可) (A I)

・急性期治療期間

少なくとも 6 週間 (B II)、臨床疾患もしくは画像検査上の疾患が広範な場合または 6 週目の効果が不十分な場合は延長

・代替治療

6時間毎にピリメサミン(ホリナートカルシウム)*+クリンダマイシン 600 mg 静注または経口 (A I)、または TMP-SMX (TMP 5 mg/kg+SMX 25mg/kg) 1日2回 静注または経口 (B I)、またはアトバコン 1,500 mg 1日2回 経口 (食事 [または栄養補給剤] とともに) +ピリメサミン (ホリナートカルシウム) (* B II)

、またはアトバコン 1,500 mg 1日2回 経口 (食事 [または栄養補給剤] とともに) +6時間毎にスルファジアジン 1,000～1,500 mg 経口 (B II)、またはアトバコン 1,500 mg 1日2回 経口 (食事とともに) (B II)、またはピリメサミン(ホリナートカルシウム)*+アジスロマイシン 900～1,200 mg/日 経口 (B II)

・推奨長期維持療法

ピリメサミン 25～50 mg/日 経口+スルファジアジン 2,000～4,000 mg/日 経

口（2～4回分服）＋ホリナートカルシウム 10～25 mg/日 経口）（A I）

・代替長期維持療法・二次予防

8時間毎にクリンダマイシン 600 mg 経口＋ピリメサミン 25～50 mg/日 経口＋ホリナートカルシウム 10～25 mg/日 経口（B I）[PCP 予防のための薬剤を追加すること（A II）]、または 6～12 時間毎にアトバコン 750 mg 経口＋/－ [(ピリメサミン 25 mg/日 経口＋ホリナートカルシウム 10 mg/日 経口) またはスルファジアジン 2,000～4,000 mg/日 経口]（B II）

2) British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011¹⁶

・急性期治療

吸収が乏しいため、初期用量を 200mg とし、続いて 50mg/day (<60kg) から 75mg/day (>60kg) を、フォリン酸 15mg/day (ピリメサミンの骨髄抑制効果を中和する)、スルファジアジン 1-2g qds とともに投与する。体重に基づく 15mg/kg の投与、またはクリンダマイシン 600mg qds についても考慮されるべきである。

・維持療法

初期の急性期治療を 6 週間続けた後に、維持療法に切り替える必要がある（二次予防）。維持療法は同じ薬剤を低用量で用いる：ピリメサミン 25mg/day、スルファジアジン 500mg-1g qds または 1-2g bd またはクリンダマイシン 300mg qds または 600mg tid に葉酸 15mg/day を補う。

<日本におけるガイドライン等>

該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 国内未承認エイズ治療薬等を用いたH I V感染症治療薬及びH I V感染症至適治療法の開発に係る応用研究(厚生労働省エイズ治療薬研究班)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書¹⁷

・平成 8 年～平成 21 年：計 340 例に本剤を使用

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 効能・効果は既に証明されて長い歴史を持つ治療薬であり、妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 米国および英国のガイドラインにおける標準用法および用量であり、妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は米国および英国のガイドラインにおける標準治療薬であり、その他教科書や文献でも標準治療薬、ファーストラインとされている。本剤の代替療法に関しては十分なエビデンスが構築されていないため、標準治療薬としての臨床的位置づけは妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

理由：本剤は古くから海外でトキソプラズマ症に対する標準治療薬として使用されており、その有効性および臨床的ベネフィットは、海外・国内での臨床使用経験、海外で実施された臨床試験で十分に示されている。国内の対象患者数は非常に少ないことから、国内で臨床試験を実施することは現実的に困難であり、海外の臨床試験データならびに日本国内のエイズ治療研究班のデータを用いて承認申請を行うことが適切であると考えます。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Oranratnachai K, et al. Randomized controlled trial of pyrimethamine plus sulfadiazine versus trimethoprim plus sulfamethoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2008 Jan-Feb;7(1):11-6. Epub 2007 May 21. (企業-1)
2. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. Ophthalmology. 2005 Nov;112(11):1876-82. Epub 2005 Sep 19. (企業-2)
3. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jun;42(6):1346-9. (企業-3)

4. Jacobson JM, Davidian M, Rainey PM, et al. Pyrimethamine pharmacokinetics in human immunodeficiency virus-positive patients seropositive for *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Jun;40(6):1360-5. (企業-4)
5. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268-75. (要望-1)
6. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992;116:33-43. (要望-2)
7. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome: efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988;84:94-100. (要望-3)
8. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:995-1000. (企業-5)
9. J G Montoya and O Liesenfeld. Toxoplasmosis. *THE LANCET*.2004;363; June 12:1965-76 (企業-6)
10. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition;1722-9 (要望-4)
11. Cecil Medicine 24th Edition;2030-8 (企業-7)
12. サンプル感染症治療ガイド 2010 (第 40 版) ;208-9 (企業-8)
13. 厚生労働省・エイズ治療薬研究班ホームページ (企業-9)
http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/text/1aids/d/1_d_4.htm
14. HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 第 2 版 68-9 ページ (企業-10)
15. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America;10-4 (要望-5)
16. M Nelson, DH Dockrell and S Edwards on behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011. *HIV Medicine* 2011;12(Suppl.2); 14-16 (企業-11)
17. 国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究(厚生労働省エイズ治療薬研究班) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 8 ページ (企業-12)