

抗マラリア剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

**メファキン「ヒサミツ」錠275**  
MEPHAQUIN HISAMITSU TABLETS 275  
(メフロキン塩酸塩錠)

承認番号	21300AMY00125000
薬価収載	2005年4月 健保など一部限定(治療)適用 (予防目的使用の場合:適用不可)
販売開始	2001年10月
※再審査結果	2012年10月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

**【警告】**

本剤を予防に用いる場合には、現地のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること。

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分又はキニーネ等の類似化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児(「小児等への投与」の項参照)
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4) てんかんの患者又はその既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]
- (5) 精神病の患者又はその既往歴のある患者 [精神症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) キニーネ投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7) ハロファントリン(国内未承認)投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【組成・性状】**

販売名	メファキン「ヒサミツ」錠275
有効成分	メフロキン塩酸塩
含量(1錠中)	275mg
添加物	アミノアルキルメタクリレートコポリマー E、カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸ナトリウム
剤形・性状	十字割線を有する白色のフィルムコーティング錠。
外形	 表 裏 側面 直径：約12mm 質量：519mg
識別コード	HP015

**【効能・効果】**

マラリア

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

- (1) 本剤を予防に用いる場合には、マラリアに罹患する可能性が高く、医師が必要と判断した場合に投与を考慮すること。
- (2) 本剤の投与は成人を対象とすること。

**【用法・用量】**

治療：通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、825mg(3錠)～1,100mg(4錠)を2回に分割して経口投与する。

30kg以上45kg未満：初回550mg(2錠)、6～8時間後に275mg(1錠)を経口投与する。

45kg以上：初回550mg(2錠)、6～8時間後に550mg(2錠)を経口投与する。

感染地(メフロキン耐性のマラリア流行地域)及び症状によって、成人には体重に応じメフロキン塩酸塩として、1,100mg(4錠)～1,650mg(6錠)を2～3回に分割して経口投与する。

30kg以上45kg未満：初回825mg(3錠)、6～8時間後に275mg(1錠)を経口投与する。

45kg以上60kg未満：初回825mg(3錠)、6～8時間

後に550mg(2錠)を経口投与する。

60kg以上：初回825mg(3錠)、6～8時間後に550mg(2錠)、さらに6～8時間後に275mg(1錠)を経口投与する。

予防：通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、206.25mg(3/4錠)～275mg(1錠)を、マラリア流行地域到着1週間前より開始し、1週間間隔(同じ曜日)で経口投与する。流行地域を離れた後4週間は経口投与する。なお、流行地域での滞在が短い場合であっても、同様に流行地域を離れた後4週間は経口投与する。

30kg以上45kg未満：206.25mg(3/4錠)

45kg以上：275mg(1錠)

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

- (1) 空腹時を避けて服用させること(「適用上の注意」の項参照)。
- (2) 治療において、血液中のマラリア原虫数が投与後2日以内に顕著な減少を示さず、あるいは増加し、臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な薬剤に変更すること。
- (3) 本剤を予防に用いる場合には、副作用に留意し、投与期間は原則として12週間までとし、その後の継続投与については、副作用の発現等に留意し、定期的に検査を実施する等慎重に行うこと。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (3) 心臓の伝導障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の治療及び予防のための投与に際しては、マラリアに関して専門的知識を有する医師の指導の下で行うこと。
- (2) 本剤の投与により、めまい、平衡感覚障害、精神神経障害が発現することがあるので、投与後少なくとも4週間は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。また、ジェットコースター等の動きの激しい乗物への乗車を避けさせること。
- (3) 投与にあたっては経過を十分に観察し、症状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、効果がみられない場合には他の療法に切り替えること。
- (4) 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、不安、うつ病、落ち着きのなさ、錯乱又は発疹等の皮膚の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。
- (5) 本剤の投与に際しては、次のことを含めて本剤の有効性及び安全性について患者に十分説明すること。
  - 1) 国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。
  - 2) 一般臨床試験において、少数例で有効性と安全性が検討されたものであること。
- (6) 本剤を治療又は予防投与中にハロファントリン(国内未承認)を併用すると、致死的なQTc間隔の延長があらわれることがあるので、本剤投与中においてはハロファントリンが投与されないよう十分注意すること(「併用禁忌」の項参照)。本剤は消失半減期が長いことより投与後においてもハロファントリンの投与は避け、他の薬剤を使用するこ

と。ただし、ハロファントリンの投与の必要がある場合は、本剤の血中濃度を考慮し、十分な間隔をあけて慎重に投与すること【薬物動態】の項参照）。

### 3. 相互作用

本剤の消失半減期は長く、血漿中及び赤血球中の濃度は緩やかに低下するため、投与終了後も他の薬剤との薬物相互作用を示す可能性は否定できない（【薬物動態】の項参照）。

また、本剤は肝チトクロームP-450 3A（CYP 3A）により代謝されることが示唆されている<sup>1)</sup>。

#### (1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニーネ及び類似化合物 キニジン、クロロキン (国内未承認)等	急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血。 (少なくともキニーネ投与後12時間は、本剤を初回投与しない。また、心毒性の発現が高まるために本剤投与後2週間は、キニーネの投与を慎重に行う。)	併用投与により心臓に対して累積的に毒性を与える可能性がある。
ハロファントリン (国内未承認)	致死的なQTc間隔の延長があらわれることがある。	QTc間隔延長作用の増大。

#### (2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル等 β-遮断剤 抗ヒスタミン剤	不整脈などの心血管系に障害を及ぼす可能性がある。	QTc間隔を延長させる。
フェノチアジン系誘導体 三環系抗うつ剤 イミプラミン等		
強心剤 ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強の可能性がある。	類似薬のキニーネにおいて、強心剤であるジゴキシンとの併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。
アルコール (飲酒)	幻覚、幻聴、妄想、自殺願望。	本剤による中枢毒性を強める可能性、あるいはアルコールの代謝阻害による急性アルコール精神病発症の可能性がある。
経口腸チフス生ワクチン (国内未承認)	ワクチン効果を減弱させる。 (本剤初回投与の少なくとも3日前までに接種のこと。)	腸チフス菌の増殖阻害。
抗てんかん剤 バルプロ酸等	抗てんかん剤の作用を減弱させる。	抗てんかん剤の半減期を短縮させる。
狂犬病ワクチン (HDCV) (国内未承認)	ワクチン効果を減弱させる可能性がある。(HDCVは、本剤予防投与開始前に皮内投与療法で3回の投与を終了させるために、少なくとも旅行の1ヵ月前に皮内投与療法を開始しなければならない。このスケジュールができなければ、筋注療法を行わなければならない。)	狂犬病ワクチンに対する免疫応答の阻害の可能性が有る。
CYP 3A4酵素阻害作用を有する薬剤 シメチジン イトラコナゾール リトナビル マクロライド系抗生物質 グレープフルーツジュース等	併用により本剤の血中濃度又は併用薬剤の血中濃度が変動するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝されることが示唆されているため、相互に影響を受ける可能性が考えられる。
CYP 3A4酵素誘導作用を有する薬剤		

デキサメタゾン リファンピシン フェノバルビタール等	
他の(上記以外の) CYP 3A4酵素で代謝を受ける薬剤	

### 4. 副作用

※ 日本国内におけるマラリア患者を対象とした一般臨床試験において、安全性解析対象14例中、自他覚症状の副作用が報告されたのは6例(42.9%)で、その症状は嘔気2件、腹部膨満1件、胃部不快感1件、めまい1件、ふらつき1件、頭痛1件、蕁麻疹1件であった。また、臨床検査値の異常変動が14例中9例(64.3%)にみられ、その内訳はAST(GOT)上昇6件、ALT(GPT)上昇6件、CK(CPK)上昇4件、TTT上昇4件、ZTT上昇3件、好酸球上昇3件等であった。

外国における熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中、主な副作用として、めまい97件(18.5%)、頭痛39件(7.5%)、嘔気・嘔吐18件(3.4%)、腹痛17件(3.3%)、嘔気16件(3.1%)、嘔吐9件(1.7%)等がみられた。(承認時)

治療症例における製造販売後調査の総症例88例中、副作用が報告されたのは31例(35.2%)66件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまいが15件(17.0%)、悪心が11件(12.5%)、嘔吐が9件(10.2%)等であった。

また、予防症例における製造販売後調査の総症例2,441例中、副作用が報告されたのは603例(24.7%)1,337件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい283件(11.6%)、倦怠感96件(3.9%)、下痢87件(3.6%)、不眠症86件(3.5%)、悪心82件(3.4%)等であった。(再審査終了時)

#### ※(1)重大な副作用

次のような副作用があらわれることが報告されている。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) スティーブンス・ジョンソン症候群(0.1%未満)
  - 2) 中毒性表皮壊死症<sup>注1)</sup>
  - 3) 痙攣<sup>注1)</sup>
  - 4) 錯乱<sup>注1)</sup>
  - 5) 幻覚(0.1%未満)
  - 6) 妄想<sup>注1)</sup>
  - 7) 肺炎<sup>注1)</sup>
  - 8) 肝炎<sup>注1)</sup>
  - 9) 呼吸困難(0.1%未満)
  - 10) 循環不全<sup>注1)</sup>
  - 11) 心ブロック<sup>注1)</sup>
  - 12) 脳症<sup>注1)</sup>
- 注1) 外国での報告であり頻度不明

#### ※(2)重大な副作用(類薬)

外国における類薬(クロロキン)で、呼吸抑制、循環不全、ショック、痙攣、ミオパシー、視野欠損、網膜障害があらわれることが報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### ※(3)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
精神神経系	めまい	頭痛、ふらつき、平衡障害、不安、傾眠、筋肉痛、関節痛、不眠、振戦、魔夢、健忘	抑うつ状態、感情不安定、異夢		異常感覚、無気力、落ち着きのなさ、神経症、筋痙直、ニューロパシー、行動障害、パニック発作、協調異常、末梢神経障害、末梢性運動障害、精神病様症状、睡眠障害、偏執反応
感覚器		視力障害、聴力低下、耳鳴			霧視、前庭障害
消化器		嘔気、腹部膨満、胃部不快感、嘔吐、下痢、腹痛、食欲不振、便秘	胃痛、消化不良、潰瘍性口内炎		唾液増加、舌浮腫、歯肉腫脹
循環器		心悸亢進			徐脈、不整脈、期外収縮、房室ブロック、低血圧、高血圧、心房細動、頻脈
血液		好酸球上昇	フィブリノーゲン上昇、白血球減少、血小板減少		白血球増多
過敏症		蕁麻疹、発疹、そう痒			多形紅斑、潮紅

肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、TTT、ZTT上昇	LAP上昇	
その他	CK (CPK) 上昇、脱力感、顔面浮腫、胸痛、倦怠感、疲労、発熱、悪寒	BUN下降、血沈上昇、トリグリセリド上昇、脱毛、鼻出血	関節炎、アキレス腱炎、多汗、失神、無力

注2) 外国で報告された副作用

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験で、外表、内臓及び骨格の異常(ラット、100mg/kg/日)が、また、口蓋裂(マウス、100mg/kg/日)が報告されている。]
- (2) 妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後3ヵ月までは避妊させること。
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児には投与しないこと。
- (2) 幼児、小児に対する安全性は確立していない。

### 8. 過量投与

本剤の過量投与により、上記の副作用が増強してあらわれる。このような場合は、催吐をさせるか、胃内洗浄を適宜実施する。少なくとも24時間、ECGでの心機能のモニター及び神経精神状態をモニターする。必要に応じ、症候に基づく集中的な、特に心血管系障害への維持療法を行う。嘔吐あるいは下痢などにより水分電解質のバランスの異常をきたした場合などには対症療法を行う。血液透析及び血漿交換は本剤の分布容積 (Vd/F、17.7 L/kg)、血漿蛋白結合率 (98.3%、ヒト)、ヒト赤血球分配比 (1.7) から除去効果は期待できない。

### 9. 適用上の注意

#### (1) 投与時

- 1) 本剤は、大量の水をもって服用させること。
- 2) 空腹時を避けて服用させること。[空腹時の服用により、血漿中未変化体濃度が食後服用に比し、Cmaxが約3/5、AUCが約3/4に低下することが報告されている<sup>2)</sup>。]

(2) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 10. その他の注意

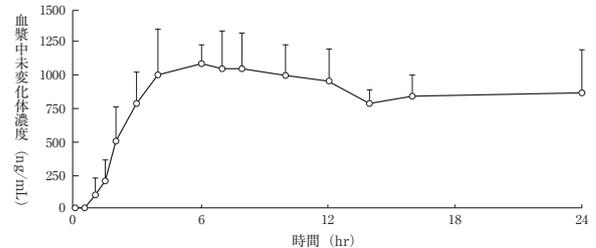
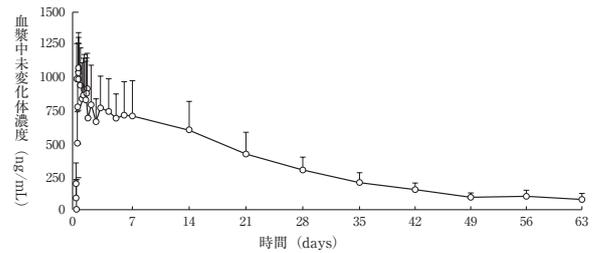
- (1) ラットに投与した実験で、網膜変性、網膜の浮腫及び水晶体の混濁が本薬の12.5及び30mg/kg/日の用量を6ヵ月以上の長期にわたって投与することによって発現することが報告されている。
- (2) ラットに投与した実験で、精巣上体の萎縮、変性、前立腺の萎縮及び授胎率の低下が報告されている。
- (3) 本剤は、pH5.5以上で溶解性が低下する。制酸剤、H<sub>2</sub>-遮断薬、プロトンポンプ阻害剤等の胃内pHを上昇させる薬剤との併用により、本剤の溶解性が低下し、吸収が低下することが考えられる。
- (4) マラリア流行地域への旅行者が本剤を予防に使用する際には、第一の予防はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであること、防虫スプレーや肌を露出しない服装や防虫剤を染み込ませた蚊帳の使用も効果があるとされていることを説明し、注意を促すこと。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

健康成人に本剤4錠 (1100mg) を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後5.2時間 (Tmax) に最高濃度 (Cmax) 1191.1ng/mLを示し、400.1時間の消失半減期 (t<sub>1/2z</sub>) で減少した。血漿中濃度-時間曲線下面積

(AUC<sub>0-∞</sub>) は560.3μg・hr/mL、分布容積 (Vd/F) は17.7L/kg及び全身クリアランス (CL/F) は0.031L/hr/kgであった。



健康成人に本剤を4錠 (1100mg) 単回経口投与時の血漿中未変化体濃度 (平均値+標準偏差、n=5) (前図: 投与後63日までの図、後図: 投与後24時間までの拡大図)

### 2. 排泄

健康成人に本剤4錠 (1100mg) を単回経口投与したときの投与後7日までの累積尿中排泄率は2.44%であった。

#### [参考]

マウスに<sup>14</sup>C-メフロキリン塩酸塩を経口投与したとき、放射能分布は肝臓、肺、腎臓、残存屍体及び胃腸管、特に小腸で高かった。

### 【臨床成績】

日本人マラリア患者を対象に、一般臨床試験を実施した。熱帯熱マラリア患者において、主要評価項目である*in vivo*感受性試験でS (治癒(感受性)、初回投与後7日までに血液中のマラリア原虫が消失し、投与後28日に原虫を検出しないもの)が83% (5/6)、R II (血液中のマラリア原虫が初回投与後7日までに著明に減少するが消失するまでには至らないもの)が17% (1/6)であり、本剤の有用性が示された。なお、*in vivo*感受性試験がR IIとなった1例 (体重56kg) は推定感染地がガーナで、本剤2錠を8時間間隔で2回投与し、投与4日後に解熱し、投与10日後に原虫が消失した。しかしながら、投与27日後に再び原虫が検出され、投与28日後より再び発熱がみられたため、投与29~36日後にキニーネ硫酸塩水和物 (末) 1.5g/日、ミノサイクリン塩酸塩200mgが投与され、投与31日後に解熱、投与34日後には原虫が消失し、更に投与59日後に原虫 (-) が確認された。

三日熱マラリア患者においては*in vivo*感受性試験でSが100% (8/8)であり、本剤の有用性が示された。なお、いずれの症例においても、本剤投与後にプリマキンによる根治療法を行った。

### 【薬効薬理】

#### 1. マラリアの生活環

原虫が感染しているハマダラカがヒトを吸血すると、蚊の唾液腺に集まっている感染型虫体であるスポロゾイト (孢子小体) が体内に入る。スポロゾイトは血流に運ばれて数分で肝細胞に侵入し、肝細胞内で増殖する。1個の虫体は数千~数万の娘虫体であるメロゾイトを形成し、これが肝細胞を破壊して赤血球に侵入する。赤血球内で虫体はリング期、トロホゾイト期、シント期と呼ばれる特有の形態変化を示しながら発育し、最終的に10~30個のメロゾイトを形成する。メロゾイトは宿主赤血球を破壊し、数十秒以内に次の赤血球に侵入して再び増殖し、赤血球内サイクルを繰り返す。なお、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) と卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) では、一部の肝細胞内原虫がヒブノゾイト (休眠体) となり、数ヵ月~数年後に増殖し、マラリア再発の原因となる。

また、赤血球内虫体の一部はガメトサイト (雌雄の生殖

母体)に分化し、これが蚊の吸血によって蚊体内に移ると接合体を経て、オーシストを形成する。オーシスト内でスポロゾイトが形成され、やがて唾液腺に移行し、感染型の成熟スポロゾイトとなる<sup>3)</sup>。以上が、マラリア原虫の生活環である。

メフロキンは、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) 及び四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*) に対して、赤内型分裂体 (シズント) 除去作用により予防及び治療効果を示す。一方、三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫に対しても、赤内型シズントを除去することによって効果を示すが、これら原虫は一部がヒブノゾイトを形成し不定の潜伏期間後に分裂して再発する。メフロキンは赤外型 (組織型) シズント及びヒブノゾイトには効果を示さないため、三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫に対する根治効果は得られない。

## 2. 抗マラリア薬耐性熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) 及び三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) の臨床分離株のトロホゾイト (栄養型) を用いたサル感染モデルに対する治療効果

*P. falciparum* の3株 (Vietnam Oak Knoll株<sup>注1)</sup>、Malayan Camp-CH/Q株<sup>注2)</sup> 及びVietnam Smith株<sup>注3)</sup> 並びに *P. vivax* の2株 (Vietnam Palo Alto株<sup>注2)</sup> 及びNew Guinea Chesson株<sup>注4)</sup> をそれぞれ感染させたサルにメフロキンの3~5用量を1日1回、7日間反復投与した結果、Vietnam Oak Knoll株及びMalayan Camp-CH/Q株に対するCD<sub>90</sub>値 (投与総量) はいずれも14.0 mg/kgであり、Vietnam Smith株では28.0 mg/kgであった。また、Vietnam Palo Alto株及びNew Guinea Chesson株に対してはそれぞれ8 mg/kg及び14.0 mg/kgであった。

*P. falciparum* のVietnam Oak Knoll株及びMalayan Camp-CH/Q株をそれぞれ感染させたサルにメフロキンの3~4用量を単回投与した結果、Vietnam Oak Knoll株に対するCD<sub>90</sub>値 (投与総量) は8.5 mg/kgであり、Malayan Camp-CH/Q株では8.0 mg/kgであった。

*P. falciparum* のVietnam Oak Knoll株及びMalayan Camp-CH/Q株をそれぞれ感染させたサルにメフロキンの3~4用量を1日1回、3日間反復投与した結果、Vietnam Oak Knoll株に対するCD<sub>90</sub>値 (投与総量) は8.5 mg/kgであり、Malayan Camp-CH/Q株では9.0 mg/kgであった。

以上より、単回投与時と1日1回、3日間反復投与 (単回投与量の分割投与) 時のCD<sub>90</sub>値 (投与総量) はいずれもほぼ同程度であり、7日間反復投与時よりも高い効果が得られた。更に、3群間での原虫消失時間に差がほとんどみられなかったことから、短期間投与が良いことが示唆された。

注1) クロロキン耐性、ピリメタミン感受性株

注2) ピリメタミン耐性、クロロキン感受性株

注3) クロロキン及びピリメタミン耐性株

注4) クロロキン及びピリメタミン感受性株

## 3. サル三日熱マラリア (*Plasmodium cynomolgi* B株) のサル感染モデルに対する予防及び根治効果

*P. cynomolgi* B株のスポロゾイト (胞子小体) を接種する前日、接種2時間前、接種後7日間、メフロキン1日量1.25、5.0、20.0 mg/kgを反復投与した実験で、初期の組織シズントの発育には効果を示さず、投与終了後に発症した。

*P. cynomolgi* B株のスポロゾイトを感染させた発症させたアカゲザルに、メフロキン1日量1.25、5.0、10.0、20.0、40.0 mg/kgを7日間反復投与したところ、血液中から原虫の消失は認められたものの再発し、組織シズントの発育に効果がないことが示された。しかし、20.0及び40.0 mg/kg投与では再発までの期間がやや延長し、血液中シズントの破壊あるいはそれらの発育を抑制するのに十分なメフロキンの血液中濃度が維持されたことによるものと考えられた。

*P. cynomolgi* B株のトロホゾイトを接種したアカゲザルに、メフロキン1日量0、2.5、10.0、40.0 mg/kgを7日間反復投与したところ、10 mg/kg投与が血液中シズント除去に有効量であることが示唆された。

*P. cynomolgi* B株のスポロゾイトで感染させたアカゲザルに、メフロキン1日量10.0 mg/kgにプリマキン1日量0.375、0.75、1.5 mg/kgを7日間反復併用投与したところ、治療率はそれぞれ41、85、100%であった。*P. cynomolgi* B株のスポロゾイト感染に対し、メフロキンは血液中殺シズント作用を示す投与量で、抗赤外型シズント及びヒブノゾイト作用を有するプリマキンと併用することにより治療効果を示した。

## 4. マラリア感染赤血球への蓄積作用

クロロキン耐性あるいはクロロキン感受性原虫を感染させたマウスの赤血球へのメフロキンの蓄積はともに飽和過程で行われ、非感染赤血球にも半量以上が蓄積した。メフロキンは非感染赤血球及び感染赤血球のいずれに対してもクロロキンより効率的に蓄積されたが、クロロキンと競合がみられたことから、同じ蓄積過程が考えられた。クロロキン耐性原虫感染赤血球での蓄積に減少がみられなかったことから、クロロキン耐性マラリアの治療における有用性が示唆された。

## 5. 西アフリカにおける熱帯熱マラリア分離株に対するメフロキンの *in vitro* 感受性

熱帯熱マラリア患者から分離したマラリア原虫に対する各種抗マラリア薬のIC<sub>50</sub>値を測定し、抗マラリア薬感受性を比較検討したところ、東南アジアの原虫はクロロキンよりメフロキンに対して感受性が高かったが、西アフリカの原虫はクロロキンよりメフロキンに対して感受性が低かった。西アフリカではメフロキンは使用されていないにも拘らず、*P. falciparum*がメフロキンに耐性を示すことから、メフロキンの西アフリカでの感染例の治療や予防投与に際しては、注意を要することが示唆された。

## 6. 抗原虫作用

メフロキンは、主として赤血球内の無性型原虫に対し撲滅効果を示す抗赤内型シズント薬に分類され、抗生殖母体作用をほとんど示さない。また、メフロキンは三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫の赤内型シズントには作用するが、赤外型 (組織型) シズントや再発に関与するヒブノゾイト (休眠体) に対しては効果を示さない。

マラリア原虫は宿主の赤血球中のヘモグロビンを取り込み食胞で分解し、アミノ酸の供給源として利用する。このとき遊離するヘムは原虫に極めて有害であるため、これを重合させヘモゾイン (マリアビグメント) として無毒化する。メフロキンの抗原虫作用の機序は明らかでないが、ヘムの重合阻害作用や食胞の機能阻害によるものと考えられている。

## ※【有効成分に関する理化学的知見】

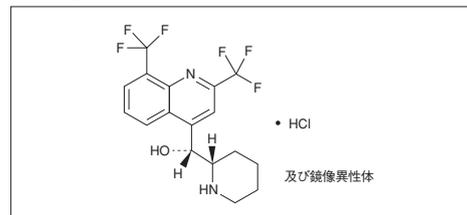
一般名：メフロキン塩酸塩

(Mefloquine hydrochloride)

化学名：(1*R,S*)-[2,8-Bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]

[(2*S*R)-piperidin-2-yl]methanol monohydrochloride

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O · HCl (分子量：414.77)



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に溶けにくい。硫酸に溶ける。

メタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

融点：約260℃ (分解)

## 【包装】

メファキン「ヒサミツ」錠275 6錠 (PTP)

## 【保険給付上の注意】

本剤を予防目的で使用した場合、保険給付されません。

## 【主要文献】

- 1) F.Fontaine, et al.: Life Sciences 66(22)2193 (2000)
- 2) C.Crevoisier, et al.: J.Clin.Pharmacol. 53, 135 (1997)
- 3) 田辺和裕：治療81(7)193(1999)

## 【文献請求先】

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

※〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間/9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元  久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

8X18HZ