

## ○ピラジナミド原末 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】ピラジナミド (PZA) (U) pyrazinamide 【分類】結核化学療法剤

【単位】○原末 (g)

【常用量】25mg/kg/日を1日1回食後 [最大1.5g/日] (結核診療ガイドライン)

【その他の報告】1.5~2.0g/日 (1) 肝障害を防ぐため1.2~1.5gが望ましい (結核医療の基準とその解説,27-55,結核予防会,1996)

【用法】添付文書には分1~3とあるが、分1が望ましいとされる (結核医療の基準とその解説,27-55,結核予防会,1996)

【透析患者への投与方法】25mg/kgを週3回 [HD後] (結核 89: 683-90, 2001, サンフォード感染症治療ガイド)

【その他の報告】代謝物に活性があるため透析後に25~30mg/kg (12, Eur J Clin Pharmacol 37: 309-11,1989) 減量して毎日投与するよりも通常量を透析後に投与の方がよい (Clin Nephrol 30: 230-4, 1988)

【PD】減量の必要なし (12, サンフォード感染症治療ガイド) 無尿のPD患者には1.5g/日を経口投与 (Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411,2000) PD患者では尿酸クリアランスを低下させる (Spaia S, et al: Perit Dial Int 20: 47-52, 2000)

【CRRT】25mg/kgを24hr毎 (サンフォード感染症治療ガイド)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr 20mL/min以上: 減量の必要なし, Ccr<20mL/min: 1回25mg/kgを48hr毎 (5)

【その他の報告】GFR 10mL/min以上: 減量の必要なし, GFR<10mL/min: 50~100%に減量 (12)

Ccr 50mL/min未満: 避ける (10)

Ccr 10mL/min以上: 15~30mg/kg/24hr, Ccr<10mL/min: 15~30mg/kg/48~72hr (3)

Ccr 21~90mL/min: 25mg/kgを24hr毎, Ccr 10~20mL/min: 25mg/kgを48hr毎, Ccr 10mL/min未満: 12~25mg/kgを週3回 (サンフォード感染症治療ガイド)

【特徴】作用機序は不明。中性下ではほとんど抗結核作用を示さないが、マクロファージなどの食細胞内や被包化病巣などの酸性環境下では抗菌力を発揮するので、INH+RFPにPZAを添加した群では添加しない群よりも菌陰性化率が有意に高い (結核診療ガイドライン2009) ため、INH、RFP、EBにPZAを加えた4剤併用を2カ月間行い、その後にINH、RFPを4カ月間使用するのが標準治療となっている。副作用の肝障害が問題となるが、2カ月間の短期使用なら肝障害も少なく、より早期に菌陰性化が達成できる。細胞内外に存在する半休止期の菌を殺す滅菌作用はRFPと並び本剤が最も強力である。

【主な副作用・毒性】肝障害、劇症肝炎、血清尿酸値上昇ともなる関節痛、好酸球増多、消化器症状、血痰、頭痛、皮膚着色など。高尿酸血症は40~60%に見られるが投与終了後に改善し、痛風の合併がない限り尿酸排泄薬の投与は不要 (結核診療ガイドライン2009)

【モニターすべき項目】肝機能検査、血清尿酸濃度 (U)

【吸収】速やかにほぼ完全に胃腸管から吸収される (U)

【F】約100% (1)

【tmax】Pyrazinamide: 1~2hr, 活性体のpyrazinoic acid: 4~5hr (U) Pyrazinamide: 1~2hr, 活性体のpyrazinoic acid: 6hr (11) 活性体40mg/kg単回投与で1~5hr, その時のCmaxは30~35 $\mu$ g/mL, 活性代謝物のピラジノ酸のtmaxは2~3hrでCmaxは10~17 $\mu$ g/mL (1)

【代謝】肝のmicrosomal deaminaseによって活性代謝物であるpyrazinoic acidに加水分解される, その後キサンチンオキシダーゼによって水酸化され、5-hydroxy pyrazinoic acidになる (U) 未変化体には活性がない (11)

【排泄】尿中未変化体排泄率1~3% (10,12) 腎排泄され, 未変化体は3%, pyrazinoic acidは33%が72hr以内に尿中に排泄される (U) 未変化のpyrazinamideは3~4%, pyrazinoic acidは30~40%が72hr以内に尿中に排泄される (11)

【CL】42mL/min (7)

【t1/2】Pyrazinamideの $\alpha$ 相1.6hr,  $\beta$ 相9.5hr, pyrazinoic acid 12hr (U) 9.5hr (7) 10hr (10) 10~24hr (11) 10~24hr (11) 9hr (12) 【透析患者のt1/2】Pyrazinamideの $\beta$ 相26hr, pyrazinoic acid 22hr (U) 25.6hr (7) 26hr (10) 26hr (12)

【蛋白結合率】Pyrazinamide: 10~20%, Pyrazinoic acid: 約31% (U) 5%以下 (7,12) 50% (10,11)

【Vd】0.57~0.74L/kg (U) 1.36L/kg (7) 0.75~1.3L/kg (1,12)

【分布】肝・肺・腎・胆汁を含むほとんどの体液や組織に広く分布 (U) 脳脊髄液濃度は血中濃度と同等であるため結核性髄膜炎の治療にも有効である (11)

【MW】123.11

【透析性】1回3~4hrのHDにより血清pyrazinamide濃度は約55%, 血清pyrazinoic acid濃度は50~60%減少する (Clin Nephrol 30: 230-4,1988)

【透析CL】ピラジナミド: 132mL/min, pyrazinoic acid: 121mL/min (Eur J Clin Pharmacol 37: 309-11,1989) 【透析時CL】1.6hr (7) 【PD】PDクリアランスは0.46L/hrで全身CLの11.8% (Ahn C, et al: Perit Dial Int 23: 362, 2003)

【TDMのポイント】TDMの対象にならない【O/W係数】LogP=-0.5 [1-オクタノール水系, pH 6.8] (1)

【備考】プロベネシド同様に尿酸の輸送に関わっており、近位尿管における尿酸排泄抑制作用、尿酸の腹膜クリアランス低下がある (Czyzewska A, et al: Perit Dial Int 9: 303-6,1989) 血清尿酸上昇は、近位尿管での分泌阻害ではなく、尿酸トランスポーター (尿酸の再吸収に関与) の作用を増強することにより尿酸の再吸収を亢進している (Guggino SE, et al: J Clin Invest 76:543-7,1985)

【更新日】20220326