

日本標準商品分類番号

876419

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗マラリア剤  
プリマキンリン酸塩製剤  
**プリマキン錠15mg「サノフィ」**  
**Primaquine Tablets 「SANOFI」**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にプリマキンリン酸塩26.34mg（プリマキンとして15mg）を含有
一般名	和名：プリマキンリン酸塩（JAN） 洋名：Primaquine Phosphate（JAN）
製造販売承認年月日 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年（平成28年）3月28日 薬価基準収載年月日：2016年（平成28年）5月25日 発売年月日：2016年（平成28年）6月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

本IFは2025年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」 <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。



# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/001.html>から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」が公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
  - ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

## 「IFの作成」

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
  - ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
  - ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
  - ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
  - ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
  - ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
  - ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

# 目

# 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	7
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7
(2) 製剤の物性	7
(3) 識別コード	7
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7
(2) 添加物	7
(3) その他	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雜物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床効果	13
(3) 臨床薬理試験	14
(4) 探索的試験	14
(5) 検証的試験	16
1) 無作為化並行用量反応試験	16
2) 比較試験	16
3) 安全性試験	17
4) 患者・病態別試験	18
(6) 治療的使用	19
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	19
2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	19
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
(1) 作用部位・作用機序	20
(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 作用発現時間・持続時間	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	25
(1) 治療上有効な血中濃度	25
(2) 最高血中濃度到達時間	25
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(4) 中毒域	26
(5) 食事・併用薬の影響	26
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	27
2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 解析方法	27
(2) 吸收速度定数	27
(3) バイオアベイラビリティ	27
(4) 消失速度定数	27

(5) クリアランス	28	10. 過量投与	39
(6) 分布容積	28	11. 適用上の注意	39
(7) 血漿蛋白結合率	28	12. その他の注意	39
3. 吸収	28	(1) 臨床使用に基づく情報	39
4. 分布	28	(2) 非臨床試験に基づく情報	39
(1) 血液-脳関門通過性	28		
(2) 血液-胎盤関門通過性	29		
(3) 乳汁への移行性	29		
(4) 髄液への移行性	29		
(5) その他の組織への移行性	29		
5. 代謝	30		
(1) 代謝部位及び代謝経路	30		
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	30		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31		
6. 排泄	31		
(1) 排泄部位及び経路	31		
(2) 排泄率	31		
(3) 排泄速度	31		
7. トランスポーターに関する情報	32		
8. 透析等による除去率	32		
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>			
1. 警告内容とその理由	33	1. 規制区分	47
2. 禁忌内容とその理由	33	2. 有効期間	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33	3. 包装状態での貯法	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34	4. 取扱い上の注意	47
5. 重要な基本的注意とその理由	34	5. 患者向け資材	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34	6. 同一成分・同効薬	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	7. 国際誕生年月日	47
(2) 腎機能障害患者	35	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
(3) 肝機能障害患者	35	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
(4) 生殖能を有する者	35	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
(5) 妊婦	35	11. 再審査期間	48
(6) 授乳婦	36	12. 投薬期間制限に関する情報	48
(7) 小児等	36	13. 各種コード	48
(8) 高齢者	36	14. 保険給付上の注意	48
7. 相互作用	36		
(1) 併用禁忌とその理由	36		
(2) 併用注意とその理由	37		
8. 副作用	38		
(1) 重大な副作用と初期症状	38		
(2) その他の副作用	38		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	40		
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	40		
(2) 副次的薬理試験	40		
(3) 安全性薬理試験	40		
(4) その他の薬理試験	41		
2. 毒性試験	41		
(1) 単回投与毒性試験	41		
(2) 反復投与毒性試験	42		
(3) 生殖発生毒性試験	43		
(4) その他の特殊毒性	44		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	47		
2. 有効期間	47		
3. 包装状態での貯法	47		
4. 取扱い上の注意	47		
5. 患者向け資材	47		
6. 同一成分・同効薬	47		
7. 国際誕生年月日	47		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48		
11. 再審査期間	48		
12. 投薬期間制限に関する情報	48		
13. 各種コード	48		
14. 保険給付上の注意	48		
<b>XI. 文 献</b>			
1. 引用文献	49		
2. その他の参考文献	51		
<b>XII. 参考資料</b>			
1. 主な外国での発売状況	52		
2. 海外における臨床支援情報	52		
<b>XIII. 備 考</b>			
その他の関連資料	55		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

プリマキンリン酸塩（以下、プリマキン）は、三日熱マラリア及び卵形マラリアにクロロキンあるいはメフロキン等の急性期治療薬を用いて赤血球中のマラリア原虫を殺滅した後の肝細胞中に残存する原虫の休眠体（ヒプロゾイト）を殺滅する三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療薬である。

国内でみられるマラリアは、土着マラリアではなく、渡航先でマラリアに感染し、帰国後に発症する輸入マラリアである。ヒトに感染するマラリアには、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア及びサルマラリアの5種類がある。三日熱マラリア及び卵形マラリアの急性期の治療には、塩酸キニーネ、メフロキン及びアトバコン／プログアニル塩酸塩の配合剤等が使用されている。これらの薬剤により発熱等の急性期の臨床症状が改善しても、肝細胞中に残存する三日熱マラリア原虫あるいは卵形マラリア原虫の休眠体を殺滅することが出来ず、1ヵ月～数ヵ月、時には1年程度の期間を経て再発を来す事がある。そのため、8-アミノキノリン化合物であるプリマキンが、肝細胞内の休眠体を殺滅して完全治癒させるために、用いられてきた。

しかしながら、プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制して根治治療するために必要な薬剤であるにもかかわらず、国内では未だ承認されておらず、代替療法も存在せず、ごく一部の限定された医療機関で研究目的に利用されているのみであった。そのために、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会からの「成人及び小児マラリア患者でのプリマキンの効能申請」に関する開発要望に対する医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での評価を踏まえて、2012年4月に厚生労働省医政局研究開発振興課及び厚生労働省医薬食品局審査管理課は、サノフィ株式会社に対しプリマキンの開発を要請した。サノフィ株式会社は、2015年4月に三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法を適応として承認申請を行い、2016年3月に「三日熱マラリア及び卵形マラリア」を効能・効果として承認を取得した。なお、プリマキンは米国において Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）が承認申請し、1952年1月に三日熱マラリアの再発予防（根治療法）で承認を取得して以来、カナダでは三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防（根治療法）で承認され、コロンビアでは三日熱マラリアで承認され、販売されている。

2025年6月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない（「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし）との再審査結果を得た。

# I. 概要に関する項目

---

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療薬である。

急性期治療薬を用いて赤血球中のマラリア原虫を殺滅した後に、肝細胞中に存在する三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) 及び卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) の休眠体（ヒプロゾイド）を殺滅する。 （「I-1. 開発の経緯」参照、1頁）

(2) 1日1回14日間で治療が可能である。

（「V. 治療に関する項目 3-(2) 臨床効果」参照、13～14頁）

(3) 投与対象

本剤は、肝細胞中に残存する三日熱マラリア又は卵形マラリア原虫の休眠体を殺滅する（根治療法）目的のみに使用する薬剤であるため、赤血球中の原虫の殺滅に対しては他の抗マラリア剤を使用すること。

（「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」参照、11頁）

(4) 国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文から、発疹、そう痒症、恶心、嘔吐、胃部不快感、腹痛、浮動性めまいが報告されている。

重大な副作用として、溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症があらわれることがある。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」参照、37頁）

(5) グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症患者症の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこと。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 1. 警告内容とその理由、2. 禁忌内容とその理由、5. 重要な基本的注意とその理由」参照、32～33頁）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プリマキン錠15mg 「サノフィ」

#### (2) 洋名

Primaquine Tablets 「SANOFI」

#### (3) 名称の由来

「有効成分」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「会社名」 より命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

プリマキンリン酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名（命名法）

Primaquine Phosphate (JAN)

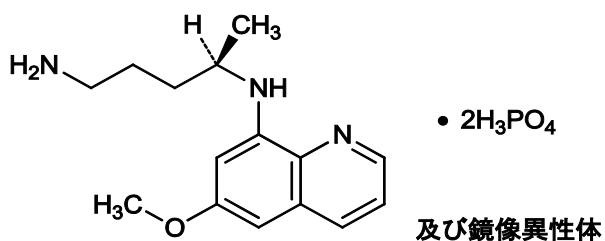
primaquine (INN)

#### (3) ステム

抗マラリア薬 : -quine

### 3. 構造式又は示性式

構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O•2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

分子量 : 455.34

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)

*(4RS)-N<sup>4</sup>-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate*

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : SAR437613

### 7. CAS登録番号

プリマキンリン酸塩 : 63-45-6

プリマキン : 90-34-6

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

だいだい色～赤色の粉末である。

##### (2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：197～198°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.2及び10.4 (共溶媒法において pKa : 3.74及び9.99)

##### (6) 分配係数

Log P=2.1～3.2

##### (7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{25}$  : -2～+2° (乾燥物に換算したもの1g、水、50mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### プリマキンリン酸塩の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2°C/ 60±5%RH	60ヵ月	二重のポリエチレン袋+ ファイバードラム	60ヵ月後まで規格に適合した。
加速試験	40±2°C/ 75±5%RH	6ヵ月	二重のポリエチレン袋+ ファイバードラム	6ヵ月後まで規格に適合した。
光安定性試験	総照度120万 lx・h 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上		石英皿、開放系 (対照試料はアルミ箔でカバー)	対照試料との差はなく、規格に適合した。

測定項目：性状、純度試験、乾燥減量、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法

定性反応、赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフィーにより確認する。

### **III. 有効成分に関する項目**

---

#### **4. 有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
プリマキン錠15mg 「サノファイ」	  	うすい赤色のフィルムコーティング錠	7.5	4.5	199

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

 P97

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にプリマキンリン酸塩26.34mg（プリマキンとして15mg）を含有する

#### (2) 添加物

乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、ポリソルベート80、三二酸化鉄、カルナウバロウ

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### 14錠ボトルの安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
相対比較試験	30±2°C/ 65±5%RH	12カ月	14錠ポリエチレンボトル+ ポリプロピレンキャップ 100錠ポリエチレンボトル+ ポリプロピレンキャップ	14錠ボトルと100錠ボトルに差はなく、12カ月後まで規格に適合した。

測定項目：性状、純度試験、溶出性、定量

14錠ボトルと100錠ボトルの相対比較試験12カ月の結果、全ての試験項目で規格を満たし、違ひは認められなかった。100錠ボトルの長期安定性試験36カ月で安定が確認されている事から14錠ボトルの有効期間を「室温で36カ月」と設定した。

<参考1>

#### 100錠ボトルの各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2°C/ 60±5%RH	36カ月	ポリエチレンボトル+ ポリプロピレンキャップ	36カ月後まで規格に適合した。
加速試験	40±2°C/ 75±5%RH	6カ月	ポリエチレンボトル+ ポリプロピレンキャップ	6カ月保存で、含量が規格に適合せず、開始時の定量値から最大で6.6%減少した。
中間的試験	30±2°C/ 65±5%RH	12カ月	ポリエチレンボトル+ ポリプロピレンキャップ	12カ月後まで規格に適合した。
光安定性試験	総照度120万lx・h以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上		無包装（ガラス皿）、開放系（対照試料はアルミ箔でカバー）	対照試料との差はなく、規格に適合した。

測定項目：性状、純度試験、溶出性、定量

<参考2>

#### プリマキン錠15mg「サノフィ」の粉碎品の安定性試験

試料：

- ・試料A：錠剤粉碎品
- ・試料B：錠剤粉碎品と乳糖を1:1で混合したもの

保存条件：

I. 30±2°C/75±5%RH、開放容器（遮光）

II. 成り行き室温\*、開放容器（曝露／室内散光）

\*成り行き室温：温度（21.7～24.5°C、平均23.4°C）、湿度（39.0～78.6%RH、平均63.6%RH）

保存期間：2週間

観察項目：性状、定量及び類縁物質、水分

## IV. 製剤に関する項目

結果：

上記の保存条件及び保存期間において、試料 A 及び試料 B の両試料は、温度、湿度及び光による明確な品質への影響は確認されなかった。

なお、両保存条件において水分値のわずかな増加傾向が見られたが、試料 B は試料 A と比較しその増加は小さかった。

プリマキン錠15mg「サノフィ」の粉碎品の安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
試料 A (錠剤粉碎品) の安定性試験	I. 30±2°C/ 75±5%RH	開放容器 (遮光)	2週間	性状のわずかな変化が確認された。類縁物質、含量は暫定規格に適合した。
	II. 成り行き 室温*	開放容器 (曝光／室内散光)		性状の変化は見られなかった。類縁物質、含量は暫定規格に適合した。
試料 B (錠剤粉碎品と乳糖を1:1で 混合したもの) の 安定性試験	I. 30±2°C/ 75±5%RH	開放容器 (遮光)	2週間	性状のわずかな変化が確認された。類縁物質、含量は暫定規格に適合した。
	II. 成り行き 室温*	開放容器 (曝光／室内散光)		性状の変化は見られなかった。類縁物質、含量は暫定規格に適合した。

粉碎調剤時の注意：本剤を粉碎調剤する場合はマスクを着用することが望ましい。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 7. 溶出性

日本薬局方一般試験法（パドル法）により試験を行うとき、これに適合する。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

定性反応及び液体クロマトグラフィーにより確認する。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来又は原薬製造工程由来の有機不純物が混入する可能性がある。

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

三日熱マラリア及び卵形マラリア

#### 5. 効能又は効果に関する注意

本剤は三日熱マラリア又は卵形マラリア原虫の休眠体を殺滅する目的（根治療法）のみに使用する薬剤であるため、赤血球中の原虫の殺滅に対しては他の抗マラリア剤を使用すること。また、本剤は赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤による治療後に使用すること。

(解説)

本剤の使用は肝細胞内に残存する三日熱マラリア又は卵形マラリア原虫の休眠体の殺滅に限られる。

急性期のマラリア治療には、赤血球中のマラリア原虫を殺滅するために他の抗マラリア剤（キニーネ塩酸塩水和物、メフロキン塩酸塩及びアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠等）を使用すること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

臨床試験及び臨床研究の一覧表

報告者 (年) 実施国	対象疾患	投与群 プリマキン投与量 <sup>注)</sup>	症例数
Krudsood S ら (2008) <sup>1)</sup> タイ	三日熱マラリア	プリマキン 5日間投与群 (グループ1) : プリマキン 7日間投与群 (グループ2) : プリマキン 9日間投与群 (グループ3) : プリマキン11日間投与群 (グループ4) : プリマキン14日間投与群 (グループ5) : 30mg/日 プリマキン 7日間投与群 (グループ6) : 30mg×2回/日	60 57 56 48 52 49
Leslie T ら (2008) <sup>2)</sup> パキスタン	三日熱マラリア	プラセボ8週間投与群 プリマキン14日間投与群 : 0.5mg/kg/日 プリマキン8週間投与群 : 0.75mg/kg/週	71 55 74
Gogtay NJ ら (1999) <sup>3)</sup> インド	三日熱マラリア	プリマキン未投与群 プリマキン 5日間投与群 : 15mg/日 プリマキン14日間投与群 : 15mg/日	60 62 63
Rajgor DD ら (2003) <sup>4)</sup> インド	三日熱マラリア	プリマキン未投与群 プリマキン14日間投与群 : 15mg/日	142 131
Rowland M ら (1999) <sup>5)</sup> パキスタン	三日熱マラリア	1996~97年 プリマキン未投与群 プリマキン 5日間投与群 : 0.25mg/kg/日 1997~98年 プリマキン未投与群 プリマキン14日間投与群 : 0.25mg/kg/日	250 250 100 100
Villalobos-Salcedo JM ら (2000) <sup>6)</sup> ブラジル	三日熱マラリア	プリマキン標準投与群 : 0.25 mg/kg/日×14日間 プリマキン短期間投与群 : 1日目に0.75mg/kg/日、2~4日目に 0.5mg/kg/日、5日目に0.25mg/kg/日	31 30
Alvarez G ら (2006) <sup>7)</sup> コロンビア	三日熱マラリア	プリマキン 3日間投与群 : 15mg/日 プリマキン 7日間投与群 : 15mg/日 プリマキン14日間投与群 : 15mg/日	71 71 68
Carmona-Fonseca J ら (2009) <sup>8)</sup> コロンビア	三日熱マラリア	標準総投与量の14分割 14日間投与群 : 0.25mg/kg/日 標準総投与量の3分割 3日間投与群 : 1.17mg/kg/日 標準総投与量の71%3分割 3日間投与群 : 0.83mg/kg/日 標準総投与量の50%3分割 3日間投与群 : 0.58mg/kg/日	68 65 28 27
Leslie T ら (2004) <sup>9)</sup> パキスタン	三日熱マラリア	プラセボ14日間投与群 14日間管理投与群 : 0.25mg/kg 14日間非管理投与群 : 0.25mg/kg	212 210 173
Shimizu S ら (2015) <sup>10)</sup> 日本	日本人症例 : 三日熱マラリア 及び 卵形マラリア	合計 : 94 (Pv : 75、Po : 19) 15mg/日 14日間投与 30mg/日 14日間投与 その他の用量用法 : 7.5mg/日×14日間、 15mg/日×24日間、30mg/日×7日間	48 37 9

## V. 治療に関する項目

臨床試験及び臨床研究の一覧表（続き）

報告者（年） 実施国	対象疾患	投与群 プリマキン投与量 <sup>注)</sup>	症例数
小林ら (2013) <sup>11)</sup> 日本	日本人症例： 三日熱マラリア 及び 卵形マラリア	合計：18 (Pv: 13、Po: 5)	
		標準量14日間投与：15mg/日 高用量14日間投与：30mg/日	9 9
Miura T ら (2005) <sup>12)</sup> 日本	日本人症例： 三日熱マラリア (卵形マラリア*)	三日熱マラリア再発後のプリマキンの投与量：15mg/日又は30mg/日×7、9、11、14、28日間	47 (Pv: 36 Po*: 11)
水野ら (2000) <sup>13)</sup> 日本	日本人小児症例： 三日熱マラリア、 卵形マラリア及び 熱帯熱マラリア	記載なし	8 (Pv: 5 Po: 2 熱帯熱マラリア: 1)

Pv: 三日熱マラリア Po: 卵形マラリア

\*: 卵形マラリアの投与内容が不明のため集計から除外

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量

三日熱マラリア及び卵形マラリア

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

### (2) 臨床効果

#### 1) 30mg の有効性を検討した用量検討試験（外国人データ）<sup>1)</sup>

アーテスネット\*が投与された三日熱マラリア患者399例を対象にプリマキンを投与し、28日間追跡した。三日熱マラリアの再発率は、プリマキン30mg/日が14日間投与された群（グループ5）とプリマキン30mg/日が5日間投与された群（グループ1）（p=0.003）及びグループ5とプリマキン30mg/日が7日間投与された群（グループ2）（p=0.014）の間でそれぞれ有意差があった。

\*: 本邦未承認薬

プリマキン 30mg 投与における再発例数

投与群	追跡完了例数	再発例数 (%)
グループ 1 : 30mg/日 5 日間	60	9 (15)
グループ 2 : 30mg/日 7 日間	57	6 (11)
グループ 3 : 30mg/日 9 日間	56	2 (4)
グループ 4 : 30mg/日 11 日間	48	0
グループ 5 : 30mg/日 14 日間	52	0
グループ 6 : 30mg/日 2 回 7 日間	49	2 (4)

(追跡期間：28 日間)

グループ1 vs グループ4及びグループ5 (p=0.0045及び0.003)

グループ2 vs グループ4及びグループ5 (p=0.0155及び0.014)

[Krudsood S., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 78(5) : 736-740, 2008]

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### 2) 0.5mg/kg の有効性を検討したプラセボ対照の比較試験（外国人データ）<sup>2)</sup>

クロロキン\*が投与された三日熱マラリア患者200例にプラセボを対照として、プリマキン0.5mg/kg/日 14日間又はプリマキン0.75mg/kg/週 8週間投与し、11ヵ月間追跡した。三日熱マラリアの再発予防効果は、プリマキン14日間投与群がプラセボ8週間投与群よりも優れていた (p<0.001)。

\* : 本邦未承認薬

プリマキン0.5mg/kg 投与における再発例数

投与群	症例数	再発例数 (%)
プラセボ8週間投与群	71	22 (31.0)
プリマキン14日間投与群 : 0.5mg/kg/日	55	1 (1.8) a)
プリマキン8週間投与群 : 0.75mg/kg/週	74	4 (5.1) b)

(追跡期間 : 11ヵ月間)

a) プラセボ8週間投与群 vs プリマキン14日間投与群、調整オッズ比 (95%信頼区間) :

0.01 (0.002~0.1) 、 p<0.001

b) プラセボ8週間投与群 vs プリマキン8週間投与群、調整オッズ比 (95%信頼区間) :

0.05 (0.01~0.2) 、 p<0.001

[Leslie T., et al. : PLoS One. 3(8) : e2861, 2008]

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg (最大30mg) を1日1回14日間、食後に経口投与する。

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

該当資料なし

<参考>

三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のためのプリマキンの至適用量の検討<sup>10)</sup>

急性期治療に統一してプリマキン15mg/日及び30mg/日を経口投与された日本人三日熱マラリア患者75例及び卵形マラリア患者19例を対象として、後ろ向き解析が行われた。

## V. 治療に関する項目

---

### ・患者の内訳

感染地域は、三日熱マラリアの43例がアジア、14例がオセアニア、8例がアフリカ、10例がラテンアメリカであり、卵形マラリアでは19例全例がアフリカであった。

15歳未満の小児症例は三日熱マラリアの3例であり、ブラジルで感染した7歳男児（24.1kg）、パキスタンで感染した11歳男児（32.5kg）及びインドで感染した13歳女児（60kg）であった。卵形マラリアの小児症例はなかった。

三日熱マラリアの急性期治療は、クロロキン\*が32例、メフロキン\*が23例、アーテメター・ルメファントリル\*が5例、他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤の併用が14例であった。

卵形マラリアの急性期治療は、クロロキンが8例、メフロキンが9例、アーテメター・ルメファントリルが1例、他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤の併用が1例であった。

\*：本邦未承認薬

### ・プリマキンの投与

三日熱マラリア症例での投与量は、210mg（15mg/日×14日間）が34例、420mg（30mg/日×14日間）が33例であった。その他の投与量は6例、投与量不明は2例であった。75例のうち三日熱マラリアの小児症例は3例であり、7歳男児に7.5mg/日×14日間が、13歳女児に30mg/日×7日間が投与されたが、11歳男児の投与量は不明であった。

卵形マラリア症例での投与量は、210mg（15mg/日×14日間）が14例、420mg（30mg/日×14日間）が4例で、投与量不明が1例であった。三日熱マラリア患者は15mg/日群34例、30mg/日群33例、その他6例、不明2例、卵形マラリア患者は15mg/日群14例、30mg/日群4例、不明1例であった。

### ・プリマキン投与後の再発

三日熱マラリア75例中70例は再発を認めなかつたが、15mg/日の5例で再発を認めた（再発率：6.7%）。卵形マラリア19例での再発はなかつた。三日熱マラリア再発例5例において、15mg/日から30mg/日への增量あるいは15mg/日の繰り返し投与により、三日熱マラリア再発を治癒することが示された。

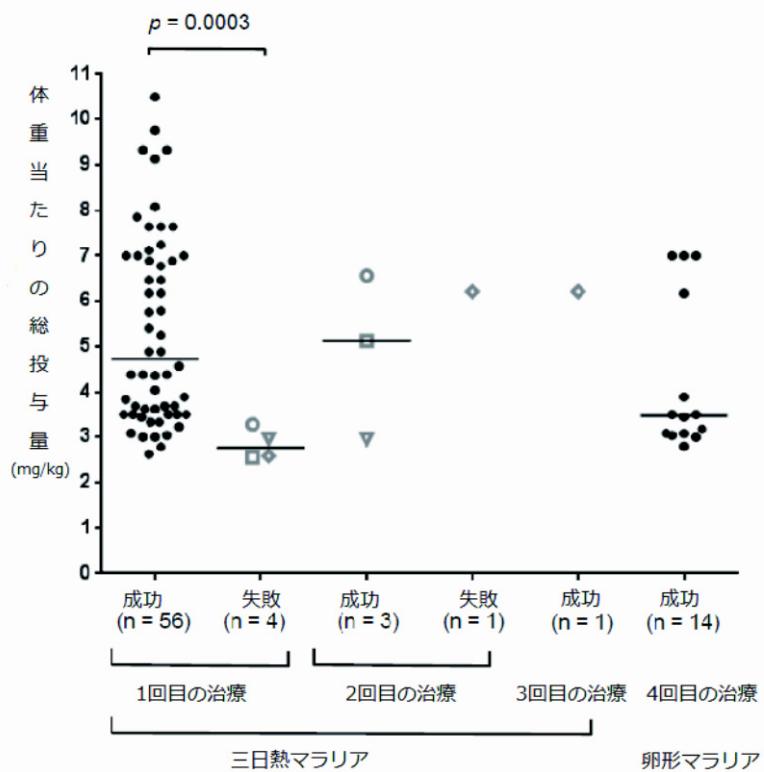
投与量別にみると、15mg/日48例中43例で再発を認めなかつたが、5例（再発率：10.4%）で再発を認めた。30mg/日37例での再発はなかつた。

### ・プリマキン投与後の再発と体重当たりの総投与量の関係

三日熱マラリアの成功例のプリマキンの体重当たりの総投与量の範囲は、2.6～10.5mg/kgと広範囲であったが、再発例では2.6～3.3mg/kgの範囲であった。例外は、パプアニューギニアでの感染例（63歳／女）であり、本剤6.2mg/kgを投与したにも関わらず再度、再発したが、その後、同一量の投与で治癒した。

プリマキン初回投与後の治癒例と再発例での体重当たりの総投与量の中央値は、それぞれ4.7mg/kg（四分位範囲：3.5～7.0）、2.8mg/kg（四分位範囲：2.6～3.2）であり、両者の間には有意な差があった（p=0.0003）。卵形マラリアの全症例は、体重当たりの総投与量2.8～7.0mg/kgのプリマキンで治癒した。

## V. 治療に関する項目



プリマキン投与後の再発の有無と体重当たりの総投与量との関係

なお、三日熱マラリアの根治治療には、体重当たりの総投与量が3.5mg/kg以上で有効であると報告されている<sup>14)、15)</sup>。

[Shimizu S., et al. : Travel Med. Infec. Dis. 13(3) : 235-240, 2015]

[Schwartz E., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 62(3) : 393-395, 2000]

[Duarte EC., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 65(5) : 471-476, 2001]

注) 本剤の承認されている用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg(最大30mg)を1日1回14日間、食後に経口投与する。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### <参考>

国内外の公表論文からは、胃腸障害（腹痛、恶心等）、皮膚障害（発疹）、神経系・神経学的障害（回転性めまい）及び血液障害（ヘモグロビン減少）等に関する有害事象が報告されたが、忍容性は良好であった。

#### 公表文献（臨床研究）における安全性

報告者（年）	安全性情報
Gogtay NJ ら（1999） <sup>3)</sup>	副作用は恶心、発疹（いずれも軽度）で、忍容性は良好であった。
Rowland M ら（1999） <sup>5)</sup>	溶血が認められた患者はいなかった。
Villalobos-Salcedo JM ら（2000） <sup>6)</sup>	副作用で最も頻度が高かったのは、頭痛、回転性めまい、腹痛及び恶心であり、回復性が認められた。
Carmona-Fonseca J ら（2009） <sup>8)</sup>	1日最高用量（1.17mg/kg/日）での忍容性は良好であった。
Leslie T ら（2004） <sup>9)</sup>	副作用なし。
Leslie T ら（2008） <sup>2)</sup>	重篤又は注目すべき有害事象の報告はなかった。G6PD欠損症の1例（13歳男性）では、7日目及び14日目のヘモグロビン値が低い傾向が認められたものの21日目までに改善した。重篤な貧血（ヘモグロビン7.0g/mL未満）及び臨床的に重要な貧血は認められなかった。
Krudsood S ら（2008） <sup>1)</sup>	ヘマトクリット値に変化は認められなかった。重篤な有害事象は認められず、群間の有害事象の発現傾向に差異は認められなかった。 30mg/日14日間投与時に認められた有害事象は、頭痛3例（4.5%）、めまい及び腹痛各2例（3.0%）、食欲不振、恶心、及び下痢各1例（1.5%）であった。
Shimizu S ら（2015） <sup>10)</sup>	副作用は成人患者60例のうち3例（肝機能障害2例、腹痛1例）で発現。 腹痛の1例（30mg投与）は5日目に副作用のために投与中止、15mgにて投与再開後は副作用発現なし。 小児3例は副作用なし。
小林ら（2013） <sup>11)</sup>	副作用なし。

海外で市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別の例数を表V-5.に示した。

これらの重篤な副作用の器官別大分類別の例数並びに副作用の件数は、「血液およびリンパ系障害」が31例で最も多く、その主な内容は溶血19件、貧血13件、メトヘモグロビン血症9件、「一般・全身障害および投与部位の状態」は24例で、発熱14件、薬効欠如5件、無力症、悪寒、及び不快感が各2件、「臨床検査」は16例でヘモグロビン減少6件、心電図 QT 延長4件、薬物濃度治療以下2件、「心臓障害」は8例でチアノーゼ5件、頻脈2件、動悸1件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は7例で呼吸困難6件、肺臓炎1件、「感染症および寄生虫症」は6例で三日熱マラリア原虫感染6件であった。

## V. 治療に関する項目

### 海外で市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別の例数

(2014年4月12日までの累積症例数)

器官別大分類	症例数
血液およびリンパ系障害	31
一般・全身障害および投与部位の状態	24
臨床検査	16
心臓障害	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7
感染症および寄生虫症	6
胃腸障害	4
傷害、中毒および処置合併症	4
腎および尿路障害	4
皮膚および皮下組織障害	4
眼障害	3
筋骨格系および結合組織障害	3
神経系障害	2
精神障害	2
肝胆道系障害	1
血管障害	1

[Gogtay NJ., et al. : Ann. Trop. Med. Parasitol. 93(8) : 809-812, 1999]

[Rowland M., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 93(6) : 641-643, 1999]

[Villalobos-Salcedo JM., et al. : Ann. Trop. Med. Parasitol. 94(8) : 749-758, 2000]

[Carmona-Fonseca J., et al. : Acta Tropica. 112 : 188-192, 2009]

[Leslie T., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 98(3) : 168-173, 2004]

[Leslie T., et al. : PLoS One. 3(8) : e2861, 2008]

[Krudsood S., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 78(5) : 736-740, 2008]

[Shimizu S., et al. : Travel Med. Infect. Dis. 13(3) : 235-240, 2015]

[小林泰一郎 他 : 感染症学雑誌. 87(1) : 22-26, 2013]

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

医薬品リスク管理計画に基づき実施する。

##### ① 使用成績調査の概要

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、副作用の発現状況及びマラリアの再発率について把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・急性溶血性貧血・メトヘモグロビン血症・白血球減少 <重要な潜在的リスク> ・QT延長及び不整脈
有効性に関する検討事項	マラリアの再発率
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当する患者のうち、本剤を新規に投与する患者
実施期間	平成28年11月～令和2年11月
目標症例数	50例(5例を目指す限り小児を含める)又は3年間の登録期間に登録された症例数
観察期間	投与開始から2週間、追跡調査期間は投与終了1年後まで
実施施設数	23施設
収集症例数	33例(小児3例)
安全性解析対象症例数	33例
有効性解析対象症例数	23例*
備考	※: 安全性解析対象から、有効性の評価が未記載又は再発の有無が不明の10例を除外した。

##### <安全性>

安全性解析対象33例における副作用発現割合は6.1% (2/33例) であった。発現した副作用は、食欲減退、腹痛、上腹部痛、恶心、嘔吐及び血中クレアチニン増加各1例(いずれも非重篤)であった。なお、小児患者3例に副作用は認められなかった。

##### <有効性>

有効性解析対象症例23例(小児症例3例を含む)のうち、本剤投与終了から1年後までにマラリアが再発した症例は認められなかった。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

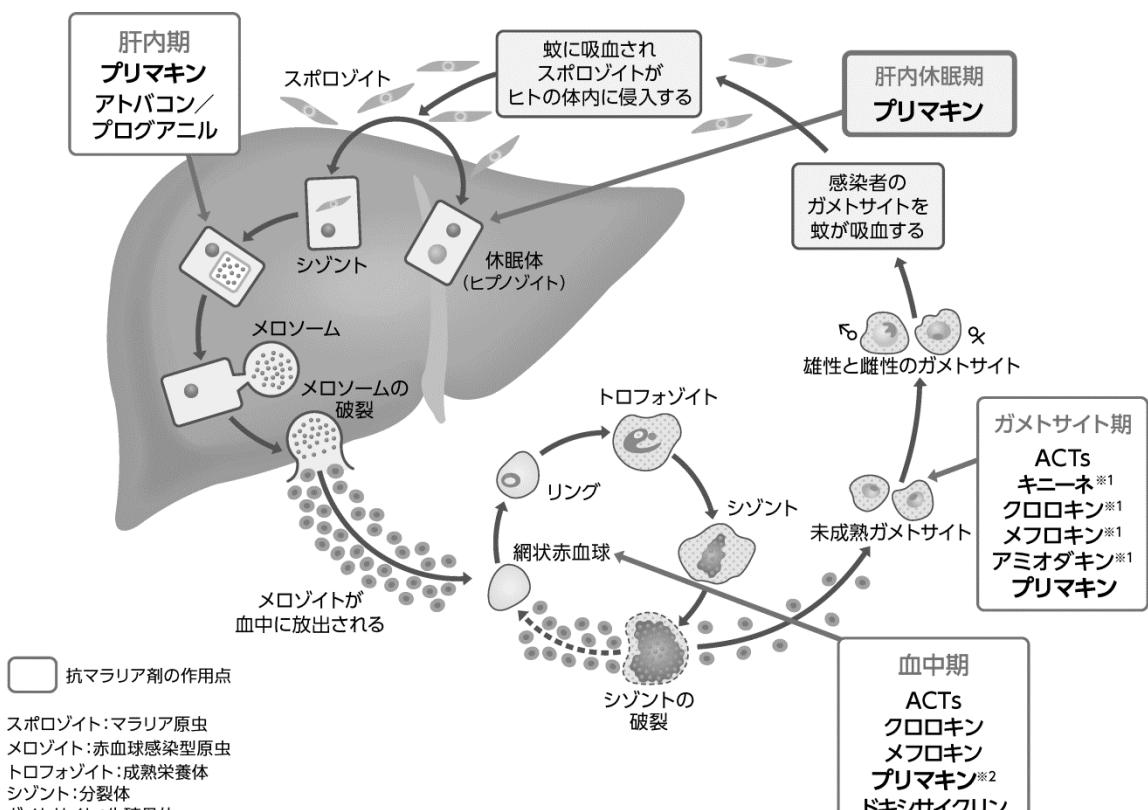
なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：

マラリアは *Plasmodium* 属の寄生性原虫が原因の感染症で、ヒトの病原体となるものはながらく熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) の4種類であったが、近年、サルに感染する二日熱マラリア原虫 (*P. knowlesi*) が5種類目として知られている。このうち三日熱マラリアと卵形マラリアでは、肝臓内で緩徐に発育する原虫の休眠体（ヒプロゾイド）とよばれる発育ステージの存在が知られている<sup>16)</sup>。休眠体は肝臓内に残存しうるため、この休眠体を殺滅させない限り、末梢血液中の原虫が消失した場合でも、1ヵ月～数ヵ月、時には1年以上が経過してから再発することがある。肝臓内の休眠体殺滅に対して、プリマキンリン酸塩の投与が推奨されている<sup>17)</sup>。



Bassat Q. : PLoS Negl. Trop. Dis. 5(12) : e1325, 2011より改変

マラリア原虫の生活環と抗マラリア剤の作用点<sup>16)</sup>

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 作用機序：

作用機序については十分な解明がなされていないが、主に、休眠体原虫に対するミトコンドリア電子伝達系阻害<sup>18)</sup>、活性酸素による酸化的損傷<sup>19)</sup>によるものと推察されている。

#### ・ミトコンドリアへの作用

熱帯熱マラリア (*P. falciparum*) のガメトサイト (生殖母細胞) をプリマキンで処理して電子顕微鏡で観察したところ、ミトコンドリアの形態変化 (膨潤、マトリックス構造消失) が認められた<sup>18)</sup> (「IX. 非臨床試験に関する項目 1-(2)-2) 热帯熱マラリア (*P. falciparum*) のガメトサイトに対する作用 (*in vitro*)」参照)。ミトコンドリア電子伝達系に対する阻害作用部位については、プリマキンを含む8-アミノキノリンは bc<sub>1</sub>複合体 (複合体III) の Qo あるいは Qi 部位に結合し、機能を阻害していると考えられているが<sup>20)</sup>、プリマキンのヒプノゾイトに対する作用にどの程度寄与しているかは不明である。ヒプノゾイトへの作用に関しては、休眠中であるがエネルギーは消費しており、かつ休眠中である故にダメージを受けたミトコンドリアを正常なものに置換えることができず、死滅するのではないかと考察されている<sup>21)</sup>。

#### ・活性酸素による酸化的損傷

G6PD 欠損症の人はマラリアに感染しにくいことが疫学調査により明らかになっている。また、正常及び G6PD 欠損の赤血球を半々に持つヘテロ接合欠損女性においては、G6PD 欠損赤血球と比べて正常な赤血球に原虫の感染がより多く認められている<sup>22)</sup>。その理由として G6PD 欠損赤血球内の酸化的ストレス増加による原虫の増殖抑制、あるいは G6PD 欠損により酸化的損傷を受けた赤血球 (原虫を内部に含む) が食作用により除去されやすくなっていると推察されている<sup>19)</sup>。このことから、プリマキンを投与した場合、投与後に生じる活性酸素による酸化的ストレスが薬効に寄与している可能性があると考えられる。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

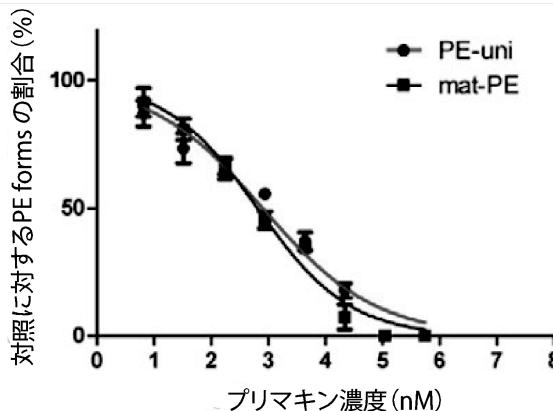
三日熱マラリア (*P. vivax*) 及び卵形マラリア (*P. ovale*) を用いた試験系はいまだ十分に確立されていないため、サルに感染するマラリア原虫であるサルマラリア (*P. cynomolgi*) が用いられている。また、代謝物の試験では、ネズミマラリア (*P. berghei*) が用いられている。

#### 1) カニクイザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

カニクイザルの培養肝細胞に *P. cynomolgi* を感染させた5日目から3日間、種々の濃度のプリマキンで処理し、肝細胞内の原虫に対する殺作用を検討した。

肝細胞内の原虫を smaller uninucleate pre-erythrocytic form (PE-uni : 核が1個。休眠体原虫と判断) と mature form (mat-PE : 核が2つ以上) に分類したとき、肝細胞内の原虫 (PE-uni, mat-PE) に対するプリマキンの殺作用が認められた (IC<sub>50</sub>=PE-uni : 0.80 μ mol/L, mat-PE : 0.65 μ mol/L)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

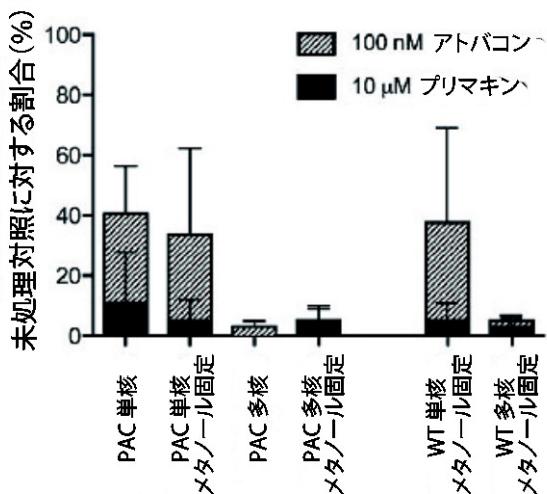


PE-uni : pre-erythrocytic form, mat-PE : mature form

肝細胞内 *P. cynomolgi* に対する殺作用用量反応曲線

### 2) アカゲザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用 (*in vitro*) <sup>24)</sup>

*P. cynomolgi* のスプロロゾイトをアカゲザルの培養肝細胞に感染させた後、6日間10  $\mu$  mol/L のプリマキンで処理し、肝臓ステージ原虫 small form (核が1個。休眠体原虫と判断) と large form (large multinucleate liver stage) に対する殺作用を検討した。肝細胞内の休眠体原虫数が対照群の10%程度に減少し、プリマキンによる殺作用が認められた。また、その作用は100nmol/L のミトコンドリア電子伝達系阻害剤であるアトバコンよりも強かった。



注：蛍光マーカー導入の影響の有無を見るために野生株との比較を行っている。  
PAC : 蛍光マーカー遺伝子導入株、WT : 野生株

肝細胞内 *P. cynomolgi* に対する殺作用

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた治療効果 (*in vivo*) <sup>25)</sup>

アカゲザルに *P. cynomolgi* を接種し、感染を確立させた（血液ステージ原虫を確認した）後にプリマキンを7日間経口投与し、治療効果を確認した。血液ステージ原虫が消失し、最終投与から56日間以上再発が認められない場合は、脾臓を摘出した。その後21～28日間再発が認められない場合、治癒したと判断した。

3、6mg/kg/日の7日間投与で全例治癒した。しかしながら、0.375、0.75、1.5mg/kg/日投与では再発する動物が認められた。また、0.375mg/kg/日投与では赤血球から原虫が消失しない動物も認められた。

*P. cynomolgi* 感染アカゲザルにおける治療効果

用量 (mg/kg/日)	感染動物数	治癒動物数 (%)	再発	
			例数	最終投与から再発までの 平均日数 (レンジ)
0.375	28*	2 (7)	24	11.5 (7～32)
0.75	38	15 (39)	23	11.4 (6～19)
1.5	20	13 (65)	7	13.9 (11～18)
3.0	8	8 (100)	0	
6.0	2	2 (100)	0	

\* : 2例については投与期間中継続して血中に原虫が認められた

### 4) 代謝物の薬理作用

#### ① 培養肝細胞での *P. berghei* メロゾイト形成抑制 (*in vitro*) <sup>26)</sup>

HepG2-A16細胞に *P. berghei* のスプロロゾイトを感染させた後、薬剤処理後68時間目におけるプリマキン代謝物のメロゾイト形成抑制作用を検討した。

プリマキンと比べて、代謝物のカルボキシルプリマキンは抑制作用が弱く、5-ヒドロキシプリマキン及び6-デスマチルプリマキンでは同等、5-ヒドロキシ-6-デスマチルプリマキンでは強かった。

プリマキンとプリマキン代謝物の *P. berghei* メロゾイト形成抑制効果

被験物質	ED <sub>50</sub> (μmol/L)
プリマキン	3.8
カルボキシルプリマキン	52.9
5-ヒドロキシプリマキン	3.3
6-デスマチルプリマキン	3.5
5-ヒドロキシ-6-デスマチルプリマキン	0.2

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ②マウス *P. berghei* 感染モデルを用いた増殖抑制 (*in vivo*、*in vitro*) <sup>27)</sup>

- ・野生型マウス及びマウス CYP2D 遺伝子ノックアウトマウスに *P. berghei* のスプロゾイドを静脈内投与して感染させた後、プリマキン20mg/kg/日を3日間経口投与し、原虫の増殖抑制を検討した。  
野生型では原虫は認められなかったが、ノックアウトマウスでは原虫の全身性播種が認められた。また、CYP2D ノックアウト後にヒト CYP2D6遺伝子をノックインしたC57BL/6マウスでは不完全ではあるが、播種抑制が認められた。
- ・*in vitro* 代謝試験としてプリマキンを CYP2D6と混合したところ、フェノール系代謝産物が生じ、CYP2D6阻害剤のパロキセチンを添加するとその生成が抑制されたことから、CYP2D6によるフェノール系代謝産物が薬効に寄与していることが示唆された。

### 5) エナンチオマーの薬理作用 (マウス *in vivo*) <sup>28)</sup>

- 雄マウスに *P. berghei* を腹腔内投与して感染させた後、プリマキンを3日間経口投与し、エナンチオマーの効力を比較した。  
投与開始より28日までの生存率及び血中の原虫の有無で治療効果をエナンチオマーと比較したところ、(-) -体のほうが効力が弱かった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における薬物動態（外国人データ）<sup>29)</sup>

外国人健康成人10例にプリマキン30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人にプリマキン30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
30	120 (81-151)	2.0 (1.0-2.0) <sup>a)</sup>	1094 (454-1723)	7.9±2.5 <sup>b)</sup>

幾何平均（最小値-最大値）

a) 中央値（最小値-最大値） b) 平均値±標準偏差

##### 2) 三日熱マラリア患者における薬物動態（外国人データ）<sup>30)</sup>

外国人三日熱マラリア患者7例にプリマキン15mgを1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

三日熱マラリア患者にプリマキン15mgを1日1回反復投与したときの薬物動態パラメータ

測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1日目	50.7±21.2	2.3±1.1	480±260	5.6±1.0
14日目	49.7±14.4	2.1±0.9	490±190	5.8±0.9

平均値±標準偏差

##### 3) 腎機能障害患者における体内動態（外国人データ）<sup>31)</sup>

外国人慢性腎疾患患者12例にプリマキン15mgを単回経口投与したとき、健康成人の薬物動態に比較して違いは認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4) G6PD 欠損者における体内動態（外国人データ）<sup>32)</sup>

外国人健康被験者11例（G6PD 欠損者5例、正常者6例）にプリマキン45mgを単回経口投与したとき、G6PDの正常者と欠損者の間で薬物動態に大きな違いは見られなかった。

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>29)</sup>

外国人健康成人20例にプリマキン30mgを空腹時及び食事中に単回経口投与したとき、プリマキンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均は、食事中の投与により空腹時投与よりも、それぞれ26%及び14%増加した。t<sub>max</sub>（中央値）は、空腹時投与で2.0時間、食事中の投与で1.5時間であった。

#### 2) 併用薬の影響

##### ① *in vitro* データ<sup>33)～36)</sup>

プリマキンは、MAO-A、CYP1A2、2C19、2D6及び3A4により代謝され、CYP1A2を阻害する可能性が示された。

##### ② プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響（外国人データ）<sup>37)</sup>

プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	例数	プリマキンの用法・用量	併用薬の用法・用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	CL <sub>Po</sub> (L/h)
メフロキン	9	45mg 単回	非併用	167 (113-532)	33.1 (17.6-49.3)
			10mg/kg 単回	229 (114-503)	34.0 (21.7-49.0)
キニーネ	7	45mg 単回	非併用	271 (147-431)	24.8 (12.6-48.4)
			10mg/kg 1日3回	295 (64-308)	21.3 (15.9-73.0)

中央値（最小値-最大値）

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

③併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすプリマキンの影響（外国人データ）<sup>38)、39)</sup>

併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすプリマキンの影響

併用薬	例数	併用薬の用法・用量	プリマキンの用法・用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)
メフロキン	8	750mg 単回	非併用	1161±120	20.0±3.8*
			45mg 単回	1179±153	20.2±4.8*
エチニルエストラジオール	6	エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル： 30/150 $\mu$ g 単回	非併用	—	929±188
			45mg 単回		985±223
レボノルゲストレル	6	レボノルゲストレル 30/150 $\mu$ g 単回	非併用	—	22.4±6.5
			45mg 単回		29.7±10.3

平均値±標準偏差

\* :  $\mu$ g·日/mL

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ（外国人データ）<sup>40)</sup>

経口バイオアベイラビリティは96%であった（外国人健康成人5例にプリマキン45mgを単回経口投与したとき）。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) クリアランス (外国人データ)

外国人健康成人男性10例にプリマキン30mgを単回経口投与したとき、プリマキンのクリアランスの平均値は0.52L/h・kg であった<sup>29)</sup>。また、外国人三日熱マラリア患者7例にプリマキン15mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、クリアランスの平均値は37.1L/h であった<sup>30)</sup>。外国人小児健康被験者 (G6PD 正常者) 15例にプリマキン0.5mg/kg 及び13例に1.0mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、プリマキンの見かけの全身クリアランスは体重70kg 相当換算値で24.6L/h であった<sup>41)</sup>。

### (6) 分布容積 (外国人データ)

外国人健康成人男性10例にプリマキン30mgを単回経口投与したとき、プリマキンの分布容積の平均値は5.3L/kg であった<sup>29)</sup>。また、外国人三日熱マラリア患者7例にプリマキン15mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、見かけの分布容積の平均値は303L であった<sup>30)</sup>。外国人小児健康被験者 (G6PD 正常者) 15例にプリマキン0.5mg/kg 及び13例に1.0mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、プリマキンの分布容積は体重70kg 相当換算値で200L であった<sup>41)</sup>。

### (7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*) <sup>42)</sup>

ヒト血漿中におけるプリマキンのタンパク結合率は、約90%であった。血漿中のプリマキンは主に  $\alpha$  1-酸性糖タンパク質に結合することが示唆された。

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg (最大30mg) を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## 3. 吸収

プリマキンは速やかに吸収される。

<参考>

ヒト腺癌上皮細胞株 Caco-2細胞を用いて膜透過性を *in vitro* で評価した<sup>43)</sup>。

見かけの膜透過係数は $177 \pm 40 \times 10^{-6}$ cm/s であり、高膜透過性化合物であるベラパミルの膜透過係数 ( $155 \pm 18 \times 10^{-6}$ cm/s) より高かったことから、プリマキンの膜透過性は高いと考えられる。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

#### ①ラット<sup>44)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C-プリマキン・ニリン酸塩20mg/kg を経口投与したとき、主に肝臓、肺、副腎、脾臓、腎臓に分布が認められた。

雄ラットに20mg/kg の<sup>14</sup>C-プリマキン・ニリン酸塩を単回経口投与したときの組織中濃度推移

組織	1min	3min	15min	30min	1h	3h	6h	12h	24h	AUC
肺	0.46	0.16	0.40	0.51	0.24	1.20	0.19	0.23	0.04	6.772
副腎	0.11	0.32	1.32	0.50	0.37	0.98	0.54	0.98	0.41	17.15
肝臓	0.03	0.04	0.14	0.71	0.73	1.15	0.43	0.39	0.06	9.90
脾臓	0.06	0.19	0.09	0.29	0.14	0.51	0.08	0.16	0.03	3.582
小腸 a)	0.04	0.03	0.06	0.11	1.35	13.44	4.87	0.87	0.08	65.571
大腸 a)	0.04	0.02	0.02	0.04	0.03	0.48	0.84	2.15	0.30	26.190
腎臓	0.03	0.04	0.16	0.20	0.15	0.55	0.16	0.17	0.03	1.81
心臓	0.06	0.05	0.16	0.12	0.09	0.21	0.06	0.07	0.03	1.81
胃 a)	0.57	11.98	41.30	53.17	19.14	13.71	8.4	2.48	0.04	149.20
血液	0.02	0.03	0.02	0.04	0.04	0.08	0.04	0.05	0.03	1.08
すい臓	0.47	0.11	0.05	0.33	0.13	0.26	0.08	0.08	0.03	2.23
腹筋	0.14	0.04	0.13	0.10	0.09	0.10	0.07	0.06	0.06	1.651
腹部脂肪	0.19	0.08	0.07	0.05	0.06	0.18	0.03	0.09	0.10	2.12
脳	0.03	0.02	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02	0.05	0.02	0.83
精巣	0.04	0.01	0.03	0.04	0.02	0.06	0.03	0.09	0.02	1.26

a) 内容物を測定

(組織中放射能濃度比)

#### ②血球への移行 (in vitro) <sup>45)</sup>

ヒト赤血球におけるプリマキンの移行率は約10～30%程度であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

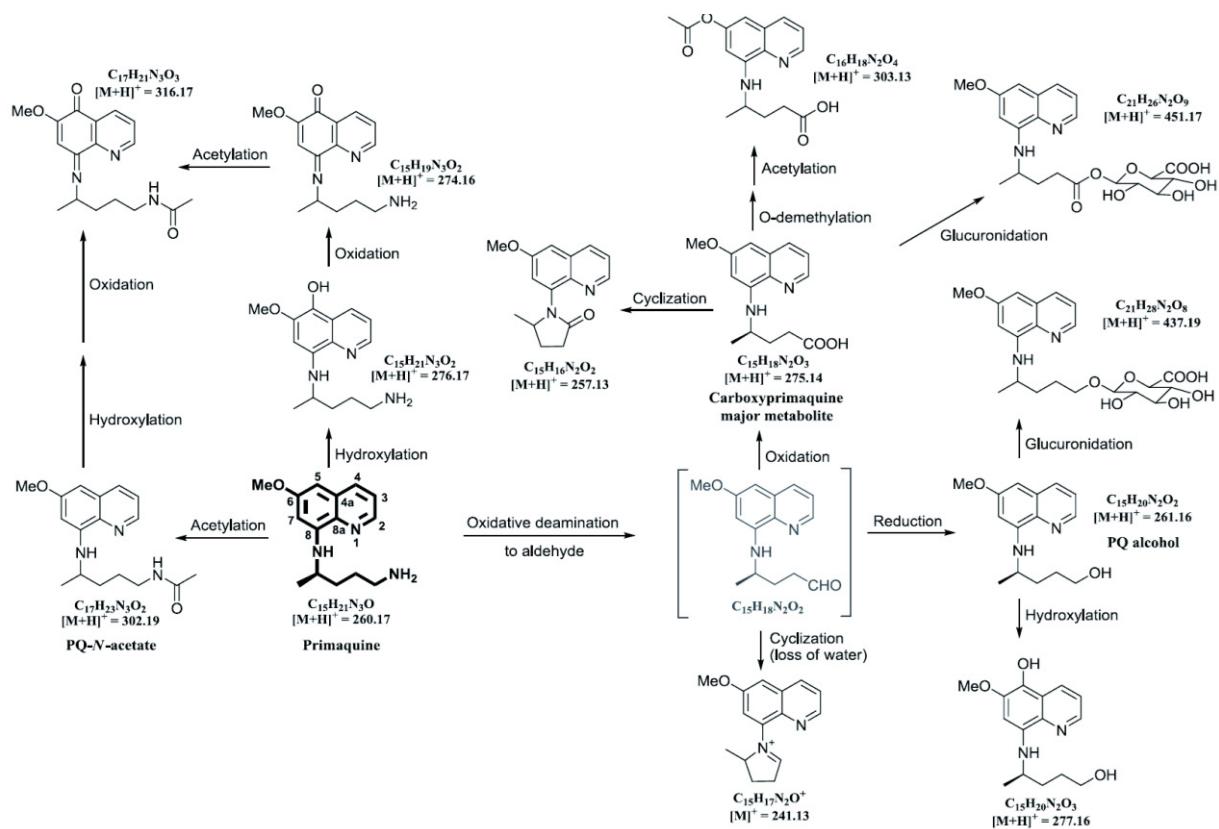
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

プリマキンは主に肝臓で速やかに代謝され、血漿中では主に薬理学的に不活性なカルボキシプリマキンとして存在する。プリマキンはその他 CYP2D6によるキノリン環のヒドロキシ化も行われ、これらのヒドロキシ化代謝物が本剤の有効性及び溶血毒性を示すと考えられる（外国人データ）<sup>46)</sup>。

動物及びヒトの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、プリマキンの側鎖は、酸化的脱アミノ化によるアルデヒド体の生成を経たあと、カルボン酸体（カルボキシプリマキン）又はアルコール体が生成される<sup>47)</sup>。

また、アミノキノリン骨格は、水酸化、脱メチル化あるいはN-脱アルキル化をうける<sup>33)、48)~52)</sup>。



ヒト肝細胞を用いたときのプリマキンの推定代謝経路 (*in vitro*)<sup>53)</sup>

## (2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種

(*in vitro*) 33)~36)

プリマキンは、MAO-A、CYP1A2、2C19、2D6及び3A4により代謝され、CYP1A2を阻害する可能性が示された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の活性：有り

「VI. 薬効薬理に関する項目 2-(2)-4) 代謝物の薬理作用」参照

＜参考＞

ラット<sup>44)</sup>

雄ラットにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内（10又は20mg/kg）、又は経口投与（20mg/kg）したとき、カルボン酸体に代謝された割合は、それぞれ約22%、約4.2%であった。

サル<sup>54)</sup>

アカゲサルにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与（6.0又は10.5mg/kg）したとき、カルボン酸体に代謝された割合は、35～83%であった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

血漿中の主代謝物であるカルボキシプリマキンの終末相半減期は22時間であった。カルボキシプリマキンはさらに代謝され、生成する代謝物は主に尿より排泄されることが示唆された<sup>32)</sup>。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路（外国人データ）<sup>30)</sup>

肝排泄型の薬剤である。

### (2) 排泄率（外国人データ）

外国人健康被験者6例にプリマキン45mgを単回経口投与したときの投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。プリマキンの終末相半減期は6時間、血漿中の主代謝物であるカルボキシプリマキンの終末相半減期は22時間であった。カルボキシプリマキンはさらに代謝され、生成する代謝物は主に尿より排泄されることが示唆された<sup>32)</sup>。

＜参考＞<sup>55)</sup>

サルに<sup>14</sup>C-プリマキンを単回静脈内（2mg/kg）、又は経口投与（6mg/kg）したとき、いずれの投与経路においても96時間までに尿中及び糞中にそれぞれ約70%及び20%が排泄された。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*) <sup>56)</sup>

Caco-2細胞において、<sup>3</sup>H-タキソールの輸送に及ぼす影響を検討した結果、プリマキン2  $\mu$  mol/L 及び6  $\mu$  mol/L で P-糖タンパクに対する阻害作用（それぞれ28%及び40%）を示したことから、プリマキンは P-糖タンパクの阻害剤であると考えられた。

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD 欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこと。 [2.2、8.2、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

(解説)

本剤を投与した場合、活性酸素による酸化的ストレスにより赤血球細胞膜が障害される。これに対し、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）は赤血球膜の機能を維持するために必要とされる酵素だが、G6PD 欠損症の患者では、この活性酸素を除去しきれないため、赤血球の損傷により溶血を引き起こし、溶血性貧血が生じる可能性がある。そのため、G6PD 欠損症の患者では本剤の投与は禁忌となっている。

G6PD 欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無に関しては、家族歴の調査等も含めての問診など、十分な確認を行うようにすること。

<参考>

重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤性貧血」平成19年6月 厚生労働省

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者 [1.、8.2、11.1.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5、15.2.1、15.2.3 参照]

(解説)

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏性の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等をおこない、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 G6PD 欠損症の患者では、体内的活性酸素を除去しきれず、赤血球が損傷され、血液毒性（メトヘモグロビン血症、溶血等）を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。

2.3 本剤の投与により妊婦及び胎児に血管内溶血が生じるおそれがある。また胎児では G6PD 欠損の有無が予測できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し本剤を投与しないこと。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている他、ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある（「VIII-6.(5). 妊婦」参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 4. 用法及び用量に関する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験をもつ医師又はその指導の下で行うこと。

8.2 本剤の服用により溶血性貧血、メトヘモグロビン血症があらわれるおそれがある。溶血性貧血は投与開始後1週間以内に認められることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値等の血液検査を頻回に行い、異常が認められた場合は本剤による治療継続の可否を慎重に判断すること。患者に対し、溶血性貧血を示唆する徵候（尿の暗色化、青白い肌、息切れ、めまい、疲労など）や、メトヘモグロビン血症の徵候（青みがかった唇や爪など）がみられた場合には、直ちに使用を中止し、医師に連絡するよう指導すること。危険因子のない患者でもメトヘモグロビン濃度を一過性に最大10%上昇させる可能性がある。

[1.、2.2、9.1.2、10.2、11.1.1参照]

（解説）

8.1 本剤の国内における使用経験は限られている。有効性及び安全性の判断等の観点から、本剤の投与に関しては、マラリアの診断及び治療に関して十分な知識と経験をもつ医師等の指導の下、投与を行うこと。

8.2 本剤の服用により、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症があらわれるおそれがある。溶血性貧血は投与開始後1週間以内に認められることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値等の血液検査を頻回に行い、異常が認められた場合は本剤による治療継続の可否を慎重に判断すること。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### （1）合併症・既往歴等のある患者

##### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

###### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 関節リウマチやエリテマトーデスなどによって顆粒球減少の傾向を呈する患者  
顆粒球減少の発現が増加するおそれがある。

9.1.2 溶血性貧血の既往あるいは家族歴のある患者及び先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者  
血液障害の発現が増加するおそれがある。 [1.、8.2、10.2、11.1.1 参照]

9.1.3 心疾患等のリスクを有する患者

QT間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある。 [10.2、13.1 参照]

9.1.4 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）  
治療効果が減弱するおそれがある。 [16.4、16.7.1 参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- 9.1.1 関節リウマチやエリテマトーデス等の疾患によって顆粒球減少の傾向にある患者では、顆粒球減少の発現が増加するおそれがあるので慎重に投与すること。
- 9.1.2 溶血性貧血の既往あるいは家族歴のある患者及び先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者では、血液障害の発現が増加するおそれがあるので慎重に投与すること。
- 9.1.3 QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用により QT 間隔延長及び不整脈が報告されている。また、心疾患等リスクを有する患者ではこれらの副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。
- 9.1.4 プリマキンは CYP2D6によるキノリン環のヒドロキシル化も行われ、これらのヒドロキシル化代謝物が本剤の有効性及び溶血毒性を示すと考えられる。（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝」参照）

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.1、15.2.3 参照]
- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.1 参照]

(解説)

9.4 プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている（「VIII-12. その他の注意」参照）。該当する患者には適切な避妊を行うよう指導を行うこと。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊娠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。本剤は母体及び胎児に血管内溶血を引き起こす可能性がある。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている。ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある。 [2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.3 参照]

(解説)

9.5 本剤は母体及び胎児に血管内溶血を引き起こす可能性がある。また、非臨床試験でプリマキンには遺伝毒性の可能性があることが示唆される報告、また、ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響が認められたとの報告がある（「VIII-12. その他の注意」参照）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦にプリマキン0.5mg/kgを投与したところ、乳汁中にプリマキンが移行すること、生後1ヶ月以上のG6PDが正常な乳児における授乳を介したプリマキンの相対投与量は授乳婦への投与量の1%未満であったことが報告されている。

(解説)

9.6 本剤は、乳汁移行に関する情報がない為、授乳婦への投与は避けること。また、やむを得ず投与する場合は授乳を中止するようすること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

本剤投与による溶血性貧血を含むリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。4歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

4歳未満の小児における使用経験が限られており、特に1歳未満の小児への投与経験は非常に限られている。また、小児では溶血があらわれるおそれがあるため、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の可否を判断すること。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

一般的に高齢者は、肝機能、腎機能、又は心機能の低下や、合併症を有していることが多く、また、他の薬物療法を受けている可能性も高いため、慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

10.2 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
溶血性貧血が報告されている薬剤 イブプロフェン等の解熱消炎鎮痛剤、セフェム系抗生物質製剤、メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）等 [1.、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]	併用により溶血性貧血の危険性が高まる可能性がある。	両剤の相加的な溶血作用によるものと考えられる。
骨髄抑制を起こすおそれのある薬剤 抗悪性腫瘍剤、骨髄抑制剤、ペニシラミン、金製剤等	併用により骨髄抑制による副作用が増強するおそれがある。	機序は不明である。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフエナシン等 [9.1.3 参照]	QT 延長を起こすおそれがある。	機序は不明である。

（解説）

①溶血性貧血が報告されている薬剤

溶血性貧血が報告されている薬剤については、本剤との併用により溶血性貧血の危険性が高まるおそれがあるので注意すること。

②骨髄制御を起こすおそれのある薬剤

骨髄制御を起こすおそれのある薬剤については、本剤との併用により副作用が増強するおそれがあるので注意すること。

③QT 延長を起こすおそれのある薬剤

QT 延長を起こすことが知られている薬剤については、本剤との併用により QT が延長するおそれがあるので注意すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (1) 重大な副作用と初期症状

###### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症（いずれも頻度不明）

溶血性貧血を示唆する徵候（尿の暗色化、ヘモグロビン値あるいは赤血球数の急激な減少等）がみられた場合、又は白血球数の急激な減少が認められた場合は、本剤の使用を直ちに中止すること。 [1.、2.2、8.2、9.1.2、10.2 参照]

（解説）

承認申請にあたり、国内での治療対象症例数が極めて少なく、国内臨床試験を実施しなかつたことから、本剤の企業中核安全性情報に基づき設定した。

##### (2) その他の副作用

###### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒症
消化器	恶心、嘔吐、胃部不快感、腹痛
精神神経系	浮動性めまい

#### 副作用頻度一覧表等

該当資料なし

＜参考＞

「V. 治療に関する項目 3-(5)-3) 安全性試験」参照

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 過量投与

#### 13.1 症状

本剤の過量投与により、腹部仙痛、嘔吐、黄疸、心窓部灼熱感・苦悶、不整脈及びQT延長を含む心臓血管系の障害、中枢神経系の障害、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、中等度の白血球増加又は白血球減少、貧血、顆粒球減少、急性溶血性貧血などが発現することがある。

[9.1.3 参照]

#### 13.2 処置

症状のあるメトヘモグロビン血症に対しては、メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー）1～2mg/kgにより治療すること。

（解説）

海外で、本剤の承認用量を超える用量を投与された患者で、このような副作用が報告されている。

### 11. 適用上の注意

設定されていない

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性試験のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞染色体異常試験において陽性結果が報告されている<sup>1～4)</sup>。 [2.3、9.4.1、9.4.2、9.5 参照]

15.2.2 サル14日間及び28日間経口投与毒性試験で脳神経系への影響（大脳皮質における浮腫及びグリオーシス、並びに背側運動核、視索上核及び室傍核における細胞消失、細胞凝集、核濃縮等）が認められたとの報告がある<sup>5,6)</sup>。

15.2.3 ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響（内臓異常、骨格変異等）が認められたとの報告がある<sup>7,8)</sup>。 [2.3、9.4.1、9.5 参照]

（解説）

ヒトでの影響は明らかになっていないが、非臨床試験で影響が認められたことから記載した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

1) サルマラリア (*P. cynomolgi*) 感染モデルに対する感染確立予防効果 (*in vivo* : サル)<sup>65)</sup>  
サルマラリア (*P. cynomolgi*) のスプロロゾイトを接種したアカゲザルにプリマキンを1回（1.5mg/kg）、2回連日（1.5mg/kg/日）、3日あけて2回（0.188、0.375、0.75、1.5mg/kg/日）、原虫接種日から投与開始日をずらしながら投与したところ、接種日から投与を開始した群でより高い感染確立予防効果が認められた。  
0.188、0.375、0.75、1.5mg/kg/日を原虫接種前日から接種後8日目まで10回反復投与した試験では、0.375mg/kg/日以上の投与で全例に予防効果が認められた。

2) 热帯熱マラリア (*P. falciparum*) のガメトサイトに対する作用 (*in vitro*)<sup>66)、67)</sup>

プリマキンが熱帯熱マラリア (*P. falciparum*) のガメトサイトに対する殺作用を有していることが示された。細胞内 ATP 量減少を効果の指標とした *in vitro* 試験の結果、プリマキンの *P. falciparum* のガメトサイトに対する IC<sub>50</sub> は 20.9 μ mol/L であった。

3) *Pneumocystis carinii*に対する作用 (*in vivo* : ラット)<sup>68)</sup>

ラットのニューモシスチス肺炎の原因菌である *Pneumocystis carinii* のトロフォゾイトに対して、プリマキンは 10 μ g/mL (38.6 μ mol/L) の濃度で増殖を抑制した。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響

① HEK293細胞の hERG への影響 (*in vitro*)<sup>69)</sup>

プリマキンは用量依存的に HEK293細胞 (n=4) の hERG 電流を抑制した (IC<sub>50</sub>=21.5 μ mol/L)。

② ラット右心室乳頭筋活動電位及び心筋細胞 I<sub>Na</sub><sup>+</sup>への影響 (*in vitro*)<sup>70)</sup>

ラット右心室乳頭筋活動電位 (n=11) に対し、プリマキンは 10 及び 30 μ mol/L の濃度で APD<sub>30</sub>、APD<sub>90</sub>へ影響しなかつたが、dV/dt% (対照群と比較した膜電位変化の比) が減少した。また、ラット心臓心室自由壁から単離した心筋細胞 (n=7) に対し、プリマキンは 10 μ mol/L で I<sub>Na</sub><sup>+</sup>を抑制した。

③ ラット心筋細胞の I<sub>to</sub> (一過性外向き K<sup>+</sup>電流) への影響 (*in vitro*)<sup>71)</sup>

ラット左心室自由壁から単離した心筋細胞 (23≤n≤42) に対し、プリマキンは I<sub>to</sub> (一過性外向き K<sup>+</sup>電流) 振幅を減少 (IC<sub>50</sub>=117.6 ± 8.1 μ mol/L) 及び I<sub>to</sub> 電荷を減少 (IC<sub>50</sub>=33.3 ± 1.8 μ mol/L) させた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### ④麻酔イヌにおける血流、血圧への影響（イヌ）<sup>72)</sup>

麻酔イヌ（n=12）においてはプリマキン10mg/kgの静脈内投与で大動脈血圧低下、冠血管抵抗低下、右心室収縮力低下が認められた。

### 2) 呼吸系に及ぼす影響（イヌ）<sup>72)</sup>

0.001～10mg/kgのプリマキンを麻酔イヌ（n=12）へ静脈内投与したとき、肺抵抗、肺コンプライアンスへの影響は認められなかった。

### 3) 中枢系に及ぼす影響

中枢系に関する安全性薬理試験は実施していない。

＜参考＞

「IX-2. 毒性試験」参照

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

各試験で用いられている薬剤には遊離塩基と塩が混在しているため、原則、プリマキンの用量は遊離塩基として記載（塩を用いている場合は遊離塩基に換算）したが、塩の用量として記載したものはその旨注記した。

### (1) 単回投与毒性試験<sup>73)、74)</sup>

プリマキン単回経口投与におけるLD<sub>50</sub>値は雄BDF<sub>1</sub>マウス（n=10/群）では100mg/kgであった。F344ラットでは、雄（n=80）で100.8mg/kg、雌（n=100）で139mg/kg〔遊離塩基換算：投与は二リン酸塩〕であった。

プリマキン急性毒性

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> *
マウス	経口	雄	100mg/kg
ラット	経口	雄	100.8mg/kg
		雌	139mg/kg

\*：遊離塩基

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験<sup>61)、62)、75)</sup>

#### プリマキン反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
雄ラット (n=10／群)	28 日間	経口	0、3、9、 16、27 〔遊離塩基 換算：投与 はニリン酸 塩〕	3	9mg/kg/日群：体重増加量の減少 9mg/kg/日群以上：血小板数減少 16mg/kg/日群以上：体重減少 27mg/kg/日群：赤芽球数と網状赤血球数増 加、メトヘモグロビン血症、白血球数増 加、AST 及び ALT 上昇、空腹時血糖低 下、心筋、骨格筋、横隔膜などの横紋筋の 変性・炎症性変化、肝臓での胆管過形成、 門脈炎症、腎臓での上皮過形成
イヌ (n=2／性／群)	28 日間	経口	0、1、3、 9 〔遊離塩基 換算：投与 はニリン酸 塩〕	<1	1mg/kg/日群以上：メトヘモグロビン血 症、血小板数減少 3mg/kg/日群：体重減少、腸重積症、肝臓 の空胞変性 3mg/kg/日群以上：嘔吐、下痢、食欲不 振、死亡、血清ハプトグロビン上昇、心筋 混濁腫脹、腎臓尿細管の混濁腫脹、上皮再 生像、扁桃のリンパ球減少、胸腺退縮 9mg/kg/日群：昏睡状態、AST 及び ALT 上 昇
サル (n=2～3 ／群)	14 日間	経口	12、24 〔シュウ 酸塩とし て〕	—	チアノーゼ、食欲不振、不穏、体重減少、 メトヘモグロビン血症、貧血、好中球減少 を伴う白血球減少、肝臓腫大・黄色化、骨 髓成分減少、死亡、背側運動核、視索上核 及び室傍核に低グレードの傷害（細胞消 失、細胞凝集、核濃縮など）
サル (n=2／ 性／群)	28 日間	経口	0、1、4、 6 〔遊離塩基 換算：投与 はニリン酸 塩〕	1	4mg/kg/日群以上：嘔吐、空腹時血糖低下 6mg/kg/日群：体重減少、衰弱、赤血球数 減少、AST、ALT 及び乳酸デヒドロゲナーゼ 上昇、肝臓の脂肪変性、門脈領域への单 核細胞浸潤、肝索細胞壊死、腎臓の脂肪変 性・单核球浸潤・混濁腫脹、脾臓の赤脾臓 への好中球浸潤・濾胞過形成、大脳皮質の 浮腫・グリオーシス

## IX. 非臨床試験に関する項目

＜参考＞

動物／ヒト曝露量の比較

28日間反復投与毒性試験の結果から、体表面積換算した用量を用いてヒトの安全域を算出した。

プリマキンのヒトでの安全域				
動物種	無毒性量	無毒性量	ヒト用量 <sup>a)</sup> との比	
	(mg/kg/日)	(mg/m <sup>2</sup> /日)	15mg/日	30mg/日
ラット	3	18	1.95	0.97
イヌ	<1	<20	NA	NA
サル	1	12	1.30	0.65

a) 15mg/日=9.25mg/m<sup>2</sup> (60kg) 、 30mg/日=18.5mg/m<sup>2</sup> (60kg)

NA：最低用量の1mg/kg/日投与で毒性が認められ、無毒性量が決定できなかったことから、用量比も算出できなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

#### ラット器官形成期投与毒性試験<sup>63)、64)</sup>

- ラットの妊娠6～15日に10.3、30.8、61.5mg/kg/日 [遊離塩基換算：投与はニリン酸塩] を反復経口投与した結果、10.3mg/kg/日での母毒性は僅かであったが、61.5mg/kg/日ではほとんどの母動物が死亡し、30.8mg/kg/日で胚吸収増加、胎児生存率と体長の減少、内臓異常（水頭症、内臓逆位）、骨格変異の増加が認められた。
- ラット（n=6）の妊娠13日に57mg/kg [遊離塩基換算：投与はニリン酸塩] を単回経口投与した結果、母動物の死亡（n=4）、胎児異常（骨化中心への影響に起因する口蓋裂、小顎症など）が認められた。

以上の毒性情報のみで無毒性量を判断した場合、母動物に対する無毒性量は10.3mg/kg/日未満（ニリン酸塩として18mg/kg/日未満）、胚・胎児に対する無毒性量は10.3mg/kg/日（ニリン酸塩として18mg/kg/日）であると推察された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 血液毒性試験

##### ①メトヘモグロビン血症 (*in vitro*)<sup>76)、77)</sup>

健常及びG6PD欠損ヒトの全血を1.5mmol/Lのプリマキン、プリマキンのエナンチオマー、代謝物の5-ヒドロキシプリマキン(5-HPQ)、6-デスマチル-5-ヒドロキシプリマキン(6D5HPQ)と共に1時間処理したところ、いずれも血液中メトヘモグロビン量が上昇した。5-HPQ、6D5HPQはプリマキンと比較して有意に血液中メトヘモグロビン量を増加した(p<0.001)。

また、ラット赤血球をプリマキンの代謝物6-メトキシ-8-ヒドロキシルアミノキノリン(MAQ-NOH)で処理したところ、赤血球中のメトヘモグロビン量が増加した。

##### ②溶血<sup>28)、76)～78)</sup>

- ・ *in vitro* 試験では、健常及びG6PD欠損ヒトの全血に、プリマキン、プリマキンのエナンチオマー、5-HPQ、6D5HPQを処理したとき、血漿中へのヘモグロビン量が上昇し、健常ヒトよりもG6PD欠損ヒトの血液でより強く生じた。
- ・ <sup>51</sup>Cr標識ラット赤血球を用いた試験ではMAQ-NOH、5-HPQ共に溶血毒性が認められた。また、CYP2D6、3A4、2B6処理で得られた代謝物を処理した赤血球内での活性酸素増加が認められている。
- ・ *in vivo* 試験では、G6PD欠損ヒト赤血球を生着させたNOD/SCIDマウスにプリマキンを反復経口投与したところ、ヒト赤血球比が減少した。

以上のことから、G6PD欠損により酸化的ストレスに対する感受性が高くなっている状況下で、プリマキンの代謝物によって生じた活性酸素により赤血球膜傷害(及びその後の脾臓における溶血)が生じているものと推察された。

#### 2) 免疫毒性試験<sup>79)、80)</sup>

- ・ *in vitro* 試験において、プリマキン250ng/mLによる処理でサルリンパ球分化反応(幼若化反応)及び単球貪食能の低下が認められた。この濃度は外国人健康被験者にプリマキン15mgを単回及び1日1回14日間反復投与したときの平均最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)65ng/mL及び66ng/mLよりも高い。
- ・ *in vivo* 試験において、サル(n=6)にプリマキン1.5mg/kg/日[遊離塩基換算:投与はニリン酸塩]を7日間経口投与した結果、リンパ球の分化及び単球の貪食能に影響は認められなかった。
- ・ *in vitro* 試験においてヒト多形核白血球へ免疫刺激後の超酸化物産生及び酵素顆粒放出に対する影響を見た試験では50～250μmol/Lの濃度で阻害が認められた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 3) 遺伝毒性試験

#### ①細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

- ・ネズミチフス菌 TA100、TA98、TA97、TA102を用い、最大2500  $\mu$ g/plate の用量でプレインキュベーション法により検討を行ったところ、TA97の S9mix 存在・非存在下の両方で陽性 ( $\geq 500 \mu$ g/plate) 、他は陰性であった<sup>57)</sup>。
- ・ネズミチフス菌 TA97a、TA100、TA102、TA104を用い、最大1000又は5000  $\mu$ g/plate の用量でプレート法により検討を行ったところ、TA97a の S9mix 存在・非存在下、TA100の S9mix 存在・非存在下及びTA104の S9mix 存在下で陰性対照と比較して有意の増加が認められたが、陰性対照の2倍以上にはなっておらず、陰性であった<sup>58)</sup>。
- ・ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538を用い、最大20mg/plate の用量でプレート法により検討を行ったところ、TA98、T100で陽性 (S9mix 存在、非存在下の両方ともに10、20mg/plate) であった<sup>59)</sup>。
- ・ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538を用い、最大1600  $\mu$ g/plate の用量でプレート法又はプレインキュベーション法により検討を行ったところ、TA1537 で陽性 (プレインキュベーション法の S9mix 非存在下 : 200、400  $\mu$ g/plate 及び S9mix 存在下 : 400、800  $\mu$ g/plate) であった<sup>60)</sup>。
- ・大腸菌 WP2uvrA/pKM101を用い、最大400  $\mu$ g/plate の用量でプレインキュベーション法により検討を行ったところ、S9mix 存在・非存在下の両方ともに陰性であったが、N-ニトロソ誘導体を生成させるために10mmol/L の NaNO<sub>2</sub>で60分間処理 (pH3) したプリマキンでは陽性結果が得られ、用量依存性も認められた。また S9mix 処理により、その強さが増加した<sup>81)</sup>。

#### ②マウス骨髄細胞姉妹染色分体交換試験 (*in vivo*) <sup>58)</sup>

マウス (n=4) にプリマキンを12.5、25、50mg/kg の用量 [塩基かリン酸塩かは不明] で単回腹腔内投与し、骨髄細胞の姉妹染色分体交換を調べた結果、陰性対照と比べて有意に増加し、用量依存性も認められており、陽性であった。

#### ③マウス骨髄細胞染色体異常試験 (*in vivo*) <sup>58)</sup>

マウス (n=4) にプリマキンを12.5、25、50、100mg/kg の用量 [塩基かリン酸塩かは不明] で単回腹腔内投与し、骨髄細胞の染色体異常を調べた結果、陰性対照と比べて有意に増加し、用量依存性も認められており、陽性であった。

### 4) 光毒性試験<sup>82)</sup>

マウス3T3線維芽細胞とヒトケラチノサイト NCTC-2544細胞を用いた紫外線照射光毒性試験では、生存細胞の減少が認められた。100  $\mu$  mol/L のプリマキン存在下で紫外線 (0.75J/cm<sup>2</sup>) 照射後ミトコンドリアの機能低下を伴うアポトーシスが生じた。また、ミトコンドリアで活性酸素が生成し、膜脂質の過酸化及びタンパク質の酸化が生じたが、DNAには傷害が生じていないことが示された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

＜参考＞

プリマキン（水溶液、アセトニトリル溶液）の吸光スペクトルを測定したところ、UVA（波長320～400nm）、UVB（波長280～320nm）領域に強い吸収が認められ、可視光域においても吸収が認められた。

### 5) がん原性試験

医薬品のがん原性を評価するために一般的に実施されているげつ歯類を用いた試験は実施されていない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：プリマキン錠15mg 「サノフィ」

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プリマキンリン酸塩

劇薬

### 2. 有効期間

36ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

<患者用使用説明書>

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

下記資料は、医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR にも掲載

<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬・同効薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

1972年4月12日 (米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号
プリマキン錠15mg 「サノフィ」	2016年 (平成28年) 3月28日	22800AMX00403000

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日：2025年6月11日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない」と公示され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

### 11. 再審査期間

8年間：2016年（平成28年）3月28日～2024年（令和6年）3月27日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

### 13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
プリマキン錠15mg 「サノフィ」	125005301	6419005F1020	622500501

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

	資料請求番号
1) Krudsood S., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>78</b> (5) : 736-740, 2008	[PMA0023]
2) Leslie T., et al. : PLoS One <b>3</b> (8) : e2861, 2008	[PMA0024]
3) Gogtay N.J., et al. : Ann. Trop. Med. Parasitol. <b>93</b> (8) : 809-812, 1999	[PMA0030]
4) Rajgor D.D., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. <b>97</b> (4) : 438-440, 2003	[PMA0031]
5) Rowland M., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. <b>93</b> (6) : 641-643, 1999	[PMA0032]
6) Villalobos-Salcedo J.M., et al. : Ann. Trop. Med. Parasitol. <b>94</b> (8) : 749-758, 2000	[PMA0033]
7) Alvarez G., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>75</b> (4) : 605-609, 2006	[PMA0034]
8) Carmona-Fonseca J., et al. : Acta Tropica. <b>112</b> (2) : 188-192, 2009	[PMA0035]
9) Leslie T., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. <b>98</b> (3) : 168-173, 2004	[PMA0036]
10) Shimizu S., et al. : Travel Med. Infect. Dis. <b>13</b> (3) : 235-240, 2015	[PMA0029]
11) 小林泰一郎 他 : 感染症学雑誌 <b>87</b> (1) : 22-26, 2013	[PMA0037]
12) Miura T., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>73</b> (3) : 599-603, 2005	[PMA0038]
13) 水野泰孝 他 : 感染症学雑誌 <b>74</b> (9) : 694-698, 2000	[PMA0039]
14) Schwartz E., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>62</b> (3) : 393-395, 2000	[PMA0086]
15) Duarte E.C., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>65</b> (5) : 471-476, 2001	[PMA0087]
16) Bassat Q. : PLoS Negl Trop Dis. <b>5</b> (12) : e1325, 2011	[PMA0040]
17) 热帶病治療薬研究班 寄生虫症薬物治療の手引き-2014-改訂第8.2版	[PMA0058]
18) Lanners H.N. : Parasitol. Res. <b>77</b> (6) : 478-481, 1991	[PMA0027]
19) Beutler E., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>77</b> (4) : 779-789, 2007	[PMA0028]
20) Vaidya A.B., et al. : Mol. Biochem. Parasitol. <b>58</b> (1) : 33-42, 1993	[PMA0059]
21) Warhurst D.C. : Ann. Trop. Med. Parasitol. <b>78</b> (2) : 165, 1984	[PMA0060]
22) Beutler E. : Blood. <b>111</b> (1) : 16-24, 2008	[PMA0061]
23) Dembele L., et al. : PLoS One <b>6</b> (3) : e18162, 2011	[PMA0025]
24) Voorberg-van der Wel A., et al. : PLoS One <b>8</b> (1) : e54888, 2013	[PMA0026]
25) Schmidt L.H., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>31</b> (3) : 646-665, 1982	[PMA0042]
26) Bates M.D., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. <b>42</b> (6) : 532-537, 1990	[PMA0043]
27) Pybus B.S., et al. : Malar. J. <b>12</b> : 212, 2013	[PMA0044]
28) Nanayakkara N.P., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. <b>58</b> (8) : 4737-4744, 2014	[PMA0045]
29) Cuong B.T., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. <b>61</b> (6) : 682-689, 2006	[PMA0009]
30) Bhatia S.C., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. <b>31</b> (2) : 205-210, 1986	[PMA0010]
31) Kulkarni S.P., et al. : Indian J. Pharmacol. <b>45</b> (4) : 330-333, 2013	[PMA0015]
32) Fletcher K.A., et al. : Bull. World Health Organ. <b>59</b> (3) : 407-412, 1981	[PMA0014]
33) Pybus B.S., et al. : Malar. J. <b>11</b> : 259, 2012	[PMA0016]
34) Li X.Q., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. <b>59</b> (5-6) : 429-442, 2003	[PMA0017]
35) Jin X., et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. <b>39</b> (2) : 139-146, 2014	[PMA0018]

## XI. 文 献

- 
- 36) Bapiro T.E., et al. : Drug Metab. Dispos. **29**(1) : 30-35, 2001 [PMA0019]  
37) Edwards G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **35**(2) : 193-198, 1993 [PMA0020]  
38) Karbwang J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **42**(5) : 559-560, 1992 [PMA0021]  
39) Back D.J., et al. : Contraception **30**(3) : 289-295, 1984 [PMA0022]  
40) Mihaly G.W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **19**(6) : 745-750, 1985 [PMA0011]  
41) Moore B.R., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. **58**(1) : 432-439, 2014 [PMA0047]  
42) Zsila, F., et al. : Bioorg. Med. Chem. **16**(7) : 3759-3772, 2008 [PMA0012]  
43) Bergström C.A., et al. : J. Med. Chem. **46**(4) : 558-570, 2003 [PMA0048]  
44) Clark A.M., et al. : J. Pharm. Sci. **73**(4) : 502-506, 1984 [PMA0049]  
45) Kennedy E., et al. : J. Lab. Clin. Med. **116**(6) : 871-878, 1990 [PMA0050]  
46) Mihaly G.W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **17**(4) : 441-446, 1984 [PMA0013]  
47) Frischer H., et al. : J. Lab. Clin. Med. **117**(6) : 468-476, 1991 [PMA0051]  
48) Ward S.A., et al. : Drug Metab. Dispos. **13**(4) : 425-429, 1985 [PMA0052]  
49) Strother A., et al. : Bull. World Health Organ. **59**(3) : 413-425, 1981 [PMA0053]  
50) Abu-El-Haj S., et al. : Xenobiotica. **18**(10) : 1165-1178, 1988 [PMA0054]  
51) Idowu O.R., et al. : Drug Metab. Dispos. **23**(1) : 18-27, 1995 [PMA0055]  
52) Baty J.D., et al. : Biomed. Mass Spectrom. **2**(6) : 304-306, 1975 [PMA0056]  
53) Avula B., et al. : J. Mass Spectrom. **48**(2) : 276-285, 2013 [PMA0057]  
54) Baker J.K., et al. : Pharm. Res. **1**(2) : 98-100, 1984 [PMA0062]  
55) Price A.H., et al. : Prog. Clin. Biol. Res. **214** : 261-278, 1986 [PMA0096]  
56) Hayashi R., et al. : Eur. J. Pharm. Sci. **29**(1) : 70-81, 2006 [PMA0063]  
57) Ono T., et al. : Mutat. Res. **325**(1) : 7-10, 1994 [PMA0001]  
58) Chatterjee T., et al. : Mutagenesis. **13**(6) : 619-624, 1998 [PMA0002]  
59) Shubber E.K., et al. : Cell Biol. Toxicol. **2**(3) : 379-399, 1986 [PMA0003]  
60) Marrs T.C., et al. : Toxicol. Lett. **36**(3) : 281-287, 1987 [PMA0004]  
61) Lee C.C., et al. : Bull. World Health Organ. **59**(3) : 439-448, 1981 [PMA0005]  
62) Schmidt I.G., et al. : J. Neuropathol. Exp. Neurol. **10**(3) : 231-256, 1951 [PMA0006]  
63) Trutter J.A., et al. : The Toxicologist **3**(1) : 65, 1983 [PMA0007]  
64) Beveridge E., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **74**(1) : 43-51, 1980 [PMA0008]  
65) Schmidt L.H., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. **31**(3) : 666-680, 1982 [PMA0064]  
66) WHO. Updated WHO Policy Recommendation (October 2012). Single dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum malaria. [PMA0065]  
67) Lelièvre J., et al. : PLoS One **7**(4) : e35019, 2012 [PMA0066]  
68) Queener S.F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. **32**(6) : 807-813, 1988 [PMA0067]  
69) Kim K.S., et al. : Arch. Pharm. Res. **33**(5) : 769-773, 2010 [PMA0068]  
70) Orta-Salazar G., et al. : Br. J. Pharmacol. **135**(3) : 751-763, 2002 [PMA0069]  
71) Wagner M., et al. : Eur. J. Pharmacol. **647**(1-3) : 13-20, 2010 [PMA0070]  
72) Ramirez M.A., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. **21**(4) : 482-494, 1972 [PMA0072]  
73) Schmidt L.H., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. **12**(1) : 51-60, 1977 [PMA0073]

## XI. 文 献

---

- 74) LaMontagne M.P., et al. : *J. Med. Chem.* **32**(8) : 1728-1732, 1989 [PMA0074]  
75) Schmidt L.H., et al. : *Fed. Proc.* **6**(1) : 369, 1947 [PMA0075]  
76) Agarwal S., et al. : *Biochem. Pharmacol.* **37**(24) : 4605-4609, 1988 [PMA0076]  
77) Bolchoz L.J., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **297**(2) : 509-515, 2001 [PMA0077]  
78) Ganesan S., et al. : *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **241**(1) : 14-22, 2009 [PMA0078]  
79) Prasad R.N., et al. : *J. Commun. Dis.* **22**(4) : 254-259, 1990 [PMA0079]  
80) Neal T.M., et al. : *Biochem. Pharmacol.* **36**(15) : 2511-2517, 1987 [PMA0080]  
81) Ono-Ogata T., et al. : *Environ. Mol. Mutagen.* **39**(1) : 43-48, 2002 [PMA0081]  
82) Viola G., et al. : *Photochem. Photobiol.* **83**(6) : 1415-1427, 2007 [PMA0082]

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

プリマキンは1952年1月に米国で、三日熱マラリアの再発予防（根治療法）の適応で承認されて以降、カナダでは三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防（根治療法）で承認され、コロンビアでは三日熱マラリアで承認され、販売されている。 (2015年6月 現在)

#### 外国における承認状況

国名	米国
販売名	PRIMAQUINE
剤形・規格	1錠中にプリマキンリン酸塩 26.3mg (プリマキン塩基として 15mg) を含有する桃色の凸型円形のフィルムコート錠
効能又は効果	三日熱マラリア原虫の根治療法（再発予防）
用法及び用量	プリマキンリン酸塩は、三日熱マラリアの根治療法、三日熱マラリアの再発予防、あるいは三日熱マラリア流行地域におけるクロロキンリン酸塩による抑制療法の終了後のみに推奨される。 三日熱マラリアの発作を起こした患者もしくは赤血球に寄生が認められた患者は、直ちに赤血球内の寄生原虫を撲滅し、発作を消滅させるため、クロロキンリン酸塩による 1 クールの治療をうけ、同時に赤血球外の寄生虫を根絶するため、プリマキンリン酸塩を 1 日 1錠 (プリマキン塩基として 15mg) 14 日間投与すること。

(2015年4月)

#### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	三日熱マラリア及び卵形マラリア
用法及び用量	通常、成人にはプリマキンとして 30mg を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。 通常、小児にはプリマキンとして 0.5mg/kg (最大 30mg) を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年5月オーストラリア添付文書)
---	------------------------

参考：

オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

## XII. 参考資料

米国添付文書（2015年4月）：Usage in Pregnancy

Safe usage of this preparation in pregnancy has not been established. Therefore, use of it during pregnancy should be avoided except when in the judgment of the physician the benefit outweighs the possible hazard.

本邦における妊婦への投与に関する禁忌及び使用上の注意の記載は以下のとおりである。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 抜粋

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5、15.2.1、15.2.3 参照]

#### 【使用上の注意】 抜粋

##### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5、15.2.1、15.2.3 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。 [15.2.1 参照]

##### 9.5 妊婦

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。本剤は母体及び胎児に血管内溶血を引き起こす可能性がある。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている。ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある。 [2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.3 参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦にプリマキン0.5mg/kgを投与したところ、乳汁中にプリマキンが移行すること、生後1ヶ月以上のG6PDが正常な乳児における授乳を介したプリマキンの相対投与量は授乳婦への投与量の1%未満であったことが報告されている。

#### (2) 小児等への投与に関する情報

<参考>

WHO ガイドライン2015では、6ヶ月未満の小児へのプリマキンの投与を推奨しないとし、カナダのガイドライン（2009及び2014）では、G6PD欠損症でない限りは、どの年齢の小児にもプリマキンを投与し得るとしている。また、CDC ガイドライン（2013）及びフランスのガイドライン（HCSP 2008）は、小児には、プリマキン30mg/日（又は0.5mg/kg）を超えて投与すべきでないとしている。

本邦における小児等への投与に関する用法及び用量、使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### 【用法及び用量】

通常、小児にはプリマキンとして0.5mg/kg（最大30mg）を1日1回14日間、食後に経口投与する。

## XII. 参考資料

---

### 【使用上の注意】 抜粋

#### 9.7 小児等

本剤投与による溶血性貧血を含むリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。4歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR : <https://e-mr.sanofi.co.jp/>

サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

2023年10月2日より公開。下記のQRコードよりアクセス可能。



