

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] プリマキン錠15mg「サノフィ」
[一 般 名] プリマキンリン酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

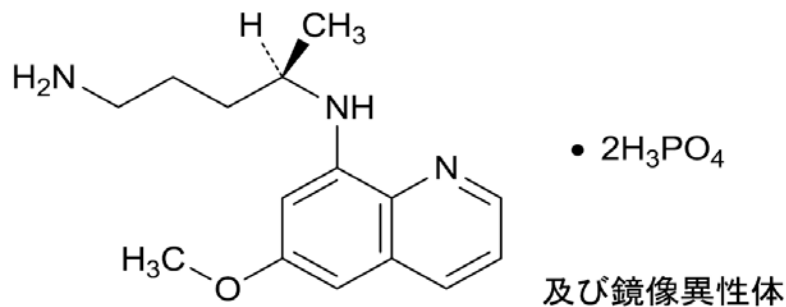
審査報告書

平成 28 年 2 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	プリマキン錠 15mg 「サノフィ」
[一般名]	プリマキンリン酸塩
[申請者名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中にプリマキンリン酸塩をプリマキンとして 15mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	プリマキンリン酸塩



分子式 : C₁₅H₂₁N₃O · 2H₃PO₄

分子量 : 455.34

化学名 :

(日本名) (4*RS*)-*N*⁴-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン ニリン酸塩

(英名) (4*RS*)-*N*⁴-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 28 年 2 月 17 日

[販 売 名] プリマキン錠 15mg 「サノフィ」
[一 般 名] プリマキンリン酸塩
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、プリマキン錠 15mg 「サノフィ」の三日熱マラリア及び卵形マラリアに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 三日熱マラリア及び卵形マラリア
[用法・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。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	プリマキンリン酸塩錠 26.3mg 「サノフィ」 (申請時)
[一般名]	プリマキンリン酸塩
[申請者名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中にプリマキンリン酸塩をプリマキンとして 15mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法
[申請時用法・用量]	通常、成人にはプリマキンとして 15mg を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。なお、再発例、感染地域、体重によりプリマキンとして 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 0.25mg/kg (最大 15mg) を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。なお、再発例、感染地域によりプリマキンとして 0.5mg/kg (最大 30mg) を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

マラリアの病原体は原虫 (*Plasmodium* 属) であり、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 [*Plasmodium vivax* (*P. vivax*)]、四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*)、卵形マラリア原虫 [*Plasmodium ovale* (*P. ovale*)] 及びサルマラリア原虫の 1 種である *Plasmodium knowlesi* がヒトに感染する¹⁾。マラリア原虫の感染は、ハマダラカのメスによって媒介され、蚊の刺咬によりスポロゾイト (種虫) として体内に入ったマラリア原虫は、血中から肝細胞内に侵入し、通常、1~3 週間かけて分裂・増殖してからメロゾイト (分裂小体) として肝細胞を破壊して血中に放出される (肝臓内ステージ)。血中に放出されたメロゾイトは赤血球に寄生し、トロフォゾイト (輪状体、栄養体) を経てシントン (分裂体) に成熟し、無性生殖により新たなメロゾイトを放出する。放出されたメロゾイトは新たな赤血球に寄生し、上記の過程を繰り返すことにより (赤血球内サイクル)、感染が持続する (図 1)。マラリア感染後、肝臓内ステージでは無症状であるが、赤血球内サイクルにおいて発熱、脾腫、貧血等のマラリアの臨床症状を発症する^{2, 3)}。

ヒトに感染する *Plasmodium* 属のうち、*P. vivax* と *P. ovale* では、肝臓内で緩徐に発育するヒプノゾイト (休眠体) とよばれる発育ステージの存在も知られている⁴⁾。ヒプノゾイトは肝臓内に残存しうるため、このヒプノゾイト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~数カ月、時には 1 年以上が経過してから再発することがある⁵⁾。このため、抗マラリア薬による末梢血液中の原虫及び肝

¹⁾ WHO, Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 47-53, 2010

²⁾ 小川 聡, 改訂第 8 版 内科学書, 2: 129-131, 2013

³⁾ 吉田 眞一, 柳 雄介, 吉開 泰信, 戸田新細菌学, 改訂 34 版, 782-784, 2013

⁴⁾ Bassat Q, *PLoS Negl Trop Dis*, 5: e1325, 2011

⁵⁾ 熱帯病治療薬研究班, 寄生虫薬物治療の手引き-2014-改訂第 8.2 版

臓内のヒプノゾイト殺滅が三日熱マラリアと卵形マラリアの治療目標とされている¹⁾。

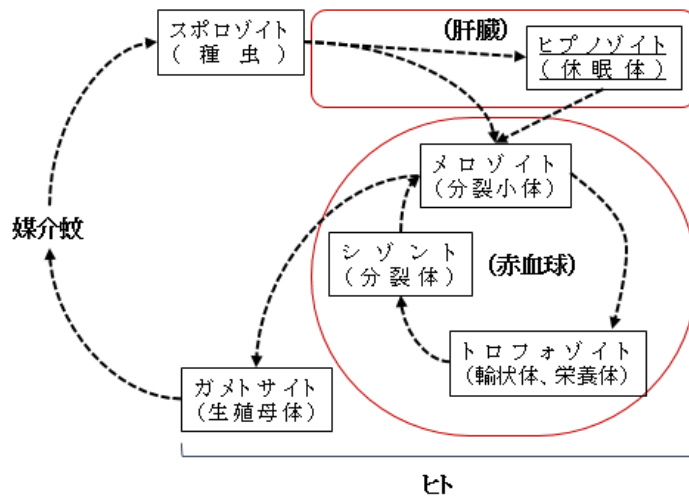


図1 マラリア原虫の生活環

本邦では、急性期のマラリア治療薬として、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剤が承認されているが、これらの薬剤はヒプノゾイトを殺滅することはできない。ヒプノゾイトの殺滅に対して、8-アミノキノリン化合物であるプリマキンリン酸塩の投与が推奨されており^{1,5)}、本邦では厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」(略称：熱帯病治療薬研究班)により、海外からプリマキンリン酸塩製剤が個人輸入され、患者に投与されてきた。

プリマキンリン酸塩錠(以下、「本剤」)は、1952年1月に米国においてWinthrop-Stearns社(現Sanofi社)が、「三日熱マラリアの再発予防(根治療法)」を効能・効果として承認された。その後、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)」、コロンビアでは「三日熱マラリア」を効能・効果として承認されている。

本邦においては、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会より、プリマキンの開発要望が提出され、厚生労働省の「第11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」(平成24年4月6日付け医政研発0406第1号及び薬食審査発0406号第1号)により、申請者に対して本剤の開発要請がなされた。

申請者は、国内では三日熱マラリア及び卵形マラリアの発症例数が極めて少なく、マラリア患者を対象とした臨床試験を実施することが困難と判断し、今般、既存の国内外の臨床試験・臨床研究に関する公表文献、熱帯病治療薬研究班における日本人マラリア患者に対する本剤の使用経験のデータ等に基づき、本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、本申請の審査過程において、本邦における販売名が『プリマキンリン酸塩錠 26.3mg「サノフィ」』から『プリマキン錠 15mg「サノフィ」』に変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、だいたい色から赤色の粉末であり、溶解性、融点、分配係数、pKa、光学異性及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR）及び紫外吸収スペクトルにより確認されている。また、原薬はラセミ体である。

2) 製造方法

原薬は 物質A*、物質B* 及び物質C* を出発物質として合成される。

重要工程として、 工程及び 工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔リン酸塩の定性反応、IR 及び液体クロマトグラフィー（以下、「LC」）〕、純度試験〔類縁物質（LC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、乾燥減量及び定量法（LC）が設定されている。なお、承認申請後、機構における審査の過程において、規格及び試験方法に旋光度が追加設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産 4 ロット	25℃	60%RH	60 カ月	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム
加速試験	実生産 4 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

長期保存試験及び加速試験における純度試験（類縁物質）及び定量法に用いられた試験方法は、原薬の規格及び試験方法として設定されている方法と異なる方法で実施されていたことから、原薬の規格及び試験方法によって試験が実施されている最長 60 カ月の年次安定性試験の結果が提出された。長期保存試験及び加速試験で用いられた試験方法と原薬の規格及び試験方法として設定されている試験方法について、安定性評価に影響を及ぼす差異はないことから、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れて、これをファイバードラムに入れ、室温で保存するとき、60 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 26.34mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、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、マクロゴール 400、三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2) 製造方法

製剤は、混合、造粒・混合、打錠、フィルムコーティング、包装、表示・包装、保管・試験からなる工程により製造される。■■■工程及び■■■■工程が重要工程とされ、いずれも工程管理項目と工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応及びLC）、純度試験〔類縁物質（LC）〕、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（LC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産4ロット	25℃	60%RH	36カ月	100錠入りポリエチレンボトル/ ポリプロピレンキャップ
加速試験	実生産4ロット	40℃	75%RH	6カ月	
相対比較試験	実生産3ロット ^{a)}	30℃	65%RH	12カ月	ポリエチレンボトル/ ポリプロピレンキャップ

a) 14又は100錠ボトル各3ロット

100錠ボトル包装品4ロットの安定性試験成績が基準ロットとされ、14及び100錠ボトル包装品の相対比較試験の結果、同程度の安定性であることが確認された。このことから、製剤の有効期間は、14及び100錠ボトル包装品ともに、ポリエチレンボトルに充てんし、ポリプロピレンキャップで施栓して室温で保存するとき36カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関する公表文献⁶⁾が参考資料として提出された。*P. vivax* 及び *P. ovale* を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験系は確立されていないことから、ヒプノゾイト等に対する活性については、*P. vivax* と遺伝的相同性が高く、ヒプノゾイトを形成する、サル寄生性のマラリア原虫 [*Plasmodium cynomolgi* (*P. cynomolgi*)] を用いて検討された公表文献が提出されている。

⁶⁾ 承認申請前までにembase、医中誌web等より、物質名：primaquine、8-aminoquinoline、metabolite、マラリア：Plasmodium、*P. vivax*、*P. ovale*、*P. cynomolgi*、*P. berghei*、hypnozoite、適応症：antimalarial、薬理作用：antitumor、mitochondria、試験モデル：model、in vivo、in vitro、安全性薬理：hERG、ion channel、QT prolongation、CNS、respiration、その他：resistanceをキーワードとして検索された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① *P. cynomolgi* に対する抗マラリア原虫活性 (参考 4.3-25⁷⁾、4.3-90⁸⁾)

P. cynomolgi Mulligan 株のスपोロゾイトを感染させたカニクイザル培養肝細胞を用いて、プリマキンリン酸塩 (以下、「本薬」) の抗マラリア原虫活性が検討された。ヒプノゾイト及びヒプノゾイト以外の肝臓ステージの原虫に対する本薬の 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は、それぞれ 0.80 及び 0.65µmol/L であった。

P. cynomolgi の野生株と蛍光マーカーのプラスミド導入株のスपोロゾイトを感染させたアカゲザル培養肝細胞を用いて、ヒプノゾイト及びヒプノゾイト以外の肝臓ステージの原虫に対する、プリマキン及びミトコンドリア電子伝達系阻害剤であるアトバコンの抗マラリア原虫活性が検討された。プリマキン 10µmol/L 及びアトバコン 100nmol/L を適用したときの原虫数を測定した結果、野生株とプラスミド導入株のいずれにおいても、ヒプノゾイトでは薬剤未処置の対照群と比較して約 10% (プリマキン適用) 及び約 40% (アトバコン適用) に減少し、ヒプノゾイト以外の肝臓ステージの原虫では、ともに薬剤未処置の対照群と比較して約 10%に減少した。

② *Plasmodium berghei* のメロゾイト形成に対する抑制作用 (参考 4.3-11⁹⁾)

マウス寄生性のマラリア原虫 *Plasmodium berghei* (*P. berghei*) NK-65 株のスपोロゾイトを感染させた HepG2-A16 細胞を用いて、各被験物質適用 68 時間後における、培養液中に放出されたメロゾイト数が測定された。*P. berghei* メロゾイトに対するプリマキン、並びに主要代謝物のカルボキシプリマキン、5-ヒドロキシプリマキン、6-デスメチルプリマキン及び 5-ヒドロキシ-6-デスメチルプリマキンの 50%効果濃度は、それぞれ 3.8、52.9、3.3、3.5 及び 0.2µmol/L であった。

2) *in vivo* 試験

① アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルに対する抗マラリア原虫作用 (参考 4.3-80¹⁰⁾)

P. cynomolgi Mulligan 株のスपोロゾイトを感染させたアカゲザルに、本薬 0.375、0.75、1.5、3 及び 6mg/kg/日を、7 日間経口投与し、抗マラリア原虫作用が検討された。3 及び 6mg/kg/日投与群では全例が治癒 (血中の原虫の消失後に、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¹¹⁾ し、その後 21~28 日間再発が認められない状態) した。0.375、0.75 及び 1.5mg/kg/日投与群における治癒率は、それぞれ 7.1% (2/28 例)、39.5% (15/38 例) 及び 65.0% (13/20 例) であった。

② マウス *P. berghei* 感染モデルに対する抗マラリア原虫作用 (参考 4.3-55¹²⁾)

P. berghei NK-65 株を腹腔内投与して感染させたマウスに、本薬、S 体-プリマキン、R 体-プリマキンの 11.1、33.3 及び 100mg/kg/日を感染 2 時間後から 1 日 1 回、3 日間経口投与したときの本薬及びエナントオマーの抗マラリア原虫作用が検討された。結果は表 3 のとおりであった。

⁷⁾ Dembele L et al, *PLoS One*, 6: e18162, 2011

⁸⁾ Voorberg-van der Wel A et al, *PLoS One*, 8: e54888, 2013

⁹⁾ Bates MD et al, *Am J Trop Med Hyg*, 42: 532-537, 1990

¹⁰⁾ Schmidt LH et al, *Am J Trop Med Hyg*, 31: 646-665, 1982

¹¹⁾ 脾臓の摘出は、アカゲザルの免疫力を低下させ、マラリアを再発しやすい状態にする目的で実施された。

¹²⁾ Nanayakkara NP et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 4737-4744, 2014

表3 *P. berghei* 感染モデルに対する抗マラリア原虫作用

被験薬	投与量 (mg/kg/日)	血中原虫数の抑制率 ^{a)}		Day28 における生存率 (例数)	治癒率 ^{b)} (例数)
		Day5	Day7		
本薬	11.1	97.5	54.9	3/5	0/5
	33.3	100	100	5/5	0/5
	100	100	100	5/5	4/5
S体-プリマキン	11.1	79.9	70.6	0/5	0/5
	33.3	100	100	4/5	0/5
	100	100	100	5/5	2/5
R体-プリマキン	11.1	13.3	32.3	0/5	0/5
	33.3	90.3	46.0	4/5	0/5
	100	100	100	5/5	2/5
溶媒	—	—	—	0/5	0/5

a) 平均値。抑制率(%)は次の式により算出された。100 - (各被験薬群の血中原虫数/溶媒群の血中原虫数)

b) 治癒率は次の式により算出された。Day28 までに血中の原虫が消失した動物数/感染動物数

3) 作用機序

① ミトコンドリアに対する作用 (参考 4.3-42¹³⁾)

熱帯熱マラリア原虫 [*Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*)] HB-3 株のガメトサイトをプリマキンで 48 時間処理した後、電子顕微鏡で観察した結果、ミトコンドリアの形態変化(膨潤、マトリックス構造の消失等)が認められた。また、*P. falciparum* MC 株のミトコンドリア bc1 複合体(複合体Ⅲ)の Q_o 又は Q_i 部位に本薬が結合し、ミトコンドリアの機能を阻害することが示唆されている¹⁴⁾。しかしながら、これらの作用が本薬のヒプノゾイトに対する作用に寄与しているかは不明であると申請者は説明している。

② 活性酸素による酸化的損傷作用 (参考 4.3-15¹⁵⁾、4.3-16¹⁶⁾)

グルコース-6-リン酸脱水素酵素¹⁷⁾ (以下、「G6PD」) 欠損症の患者では、体内の活性酸素を除去できず、赤血球の損傷が認められる。G6PD 欠損症の患者は、マラリアに感染しにくいことが疫学調査で明らかになっており、正常及び G6PD 欠損の赤血球を持つヘテロ接合欠損者では、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る。この理由として、G6PD 欠損赤血球内における酸化的ストレスの増加による原虫の増殖抑制、又は G6PD 欠損により酸化的損傷を受けた赤血球が食作用により除去されやすくなっていることが推察されている。これらの報告より、申請者は、本薬の代謝時に生成される活性酸素¹⁸⁾ が、本薬の抗マラリア原虫活性に関与している可能性があるとして説明している。

(2) 副次的薬理試験

1) アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルに対する予防効果 (参考 4.3-81¹⁹⁾)

P. cynomolgi Mulligan 株のスポロゾイトを接種したアカゲザルに、本薬を単回 (1.5mg/kg/日)、2 日連日 (1.5mg/kg/日)、又は 3 日間隔で 2 回 (0.188、0.375、0.75 及び 1.5mg/kg/日) の用法・用量で、さらに、投与開始日を原虫接種日から遅らせた場合の本薬の予防効果(血中の原虫の発現を阻止する

¹³⁾ Lanners HN, *Parasitol Res*, 77: 478-481, 1991

¹⁴⁾ Vaidya AB et al, *Mol Biochem Parasitol*, 58: 33-42, 1993

¹⁵⁾ Beutler E et al, *Blood*, 111: 16-24, 2008

¹⁶⁾ Beutler E et al, *Am J Trop Med Hyg*, 77: 779-789, 2007

¹⁷⁾ 赤血球膜の完全性を維持するために必要とされる酵素。

¹⁸⁾ ヒト赤血球において、プリマキン代謝物によって酸化的ストレス溶血の原因となる活性酸素種 (ROS) 量が増加した (Ganesan S et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 241: 14-22, 2009)。

¹⁹⁾ Schmidt LH et al, *Am J Trop Med Hyg*, 31: 666-680, 1982

効果) が検討された。接種日から高用量で投与を開始した群で、より高い予防効果が認められた。同様に、原虫接種前日から接種後 8 日目まで、本薬を 0.188、0.375、0.75 及び 1.5mg/kg/日 で 10 日間反復投与したとき、0.375mg/kg/日以上 の投与で全例に予防効果が認められた。

2) *P. falciparum* のガメトサイトに対する作用 (参考 4.3-44²⁰⁾)

P. falciparum のガメトサイトに本薬を 48 時間適用後、抗マラリア原虫活性の指標として、ガメトサイトの ATP 量が測定された。*P. falciparum* のガメトサイトに対する本薬の IC₅₀ は 20.9µmol/L であった。

(3) 安全性薬理試験 (参考 4.3-30、4.3-38、4.3-52、4.3-61、4.3-72、4.3-91)²¹⁾

本薬の中樞神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響に関連する公表文献が提出された。結果は、表 4 のとおりであった。なお、海外では本薬は既に 60 年以上臨床使用されており、ヒトにおける安全性データが蓄積されていることから、申請者は新たな安全性薬理試験の実施は不要と判断している。また、提出された公表文献は非 GLP 下で実施されているものの、中樞神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす本薬の影響について、考察は可能と申請者は説明している。

表 4 試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与経路	投与量	例数	特記所見
中枢神経系 ^{a)}	ビーグル犬	反復投与毒性試験 (28 日間)	経口	0、1、3、9mg/kg	雌雄各 2	3 及び 9mg/kg : 嘔吐及び食欲不振
	アカゲザル	反復投与毒性試験 (14 日間)	経口	6、12、24、48mg/kg	1	24mg/kg : 不穏及び食欲不振
	アカゲザル	反復投与毒性試験 (28 日間)	経口	0、1、4、6mg/kg	雌雄各 2	4 及び 6mg/kg : 嘔吐
呼吸系 ^{b)}	麻酔イヌ	肺抵抗、肺コンプライアンス	静脈内	0、0.001、0.01、0.1、1.0、10mg/kg	4	なし
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	<i>in vitro</i>	1、3、10、30、100µmol/L	4	IC ₅₀ : 21.5µmol/L
	ラット右心室乳頭筋	I _{Na⁺}	<i>in vitro</i>	0、10、30µmol/L	11	濃度依存的な dV/dt% の減少
	ラット心室自由壁単離心筋細胞	I _{Na⁺}	<i>in vitro</i>	10µmol/L	—	I _{Na⁺} を抑制 解離定数 (K _d) : 8.2µmol/L
	ラット心室自由壁単離心筋細胞	I _{to} 振幅、I _{to} 電荷	<i>in vitro</i>	0.3、3、30、100、1,000µmol/L	42	I _{to} 振幅及び I _{to} 電荷の IC ₅₀ : それぞれ 118µmol/L 及び 33µmol/L
	モルモット心房単離心筋細胞	I _{K,Ach}	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100µmol/L	—	カルバコール 1µmol/L で誘導又は GTP-γS で活性化された I _{K,Ach} の IC ₅₀ : それぞれ 2.5、13µmol/L
	モルモット摘出左心房	拍動数、収縮力	<i>in vitro</i>	—	1 (6 回測定)	拍動数 : 1~500nmol/L ではベースラインから約 10%増加。1~100µmol/L では減少 (100µmol/L ではほとんど拍動しなかった)。 収縮力 : 0.1~10µmol/L ではベースラインから約 10~20%増加。100~1,000µmol/L では減少 (1000µmol/L ではほとんど収縮しなかった)。

²⁰⁾ Lelievre J et al, *PLoS One*, 7: e35019, 2012

²¹⁾ Kim KS et al, *Arch Pharm Res*, 33: 769-773, 2010、Orta-Salazar G et al, *Br J Pharmacol*, 135: 751-763, 2002、Wagner M et al, *Eur J Pharmacol*, 647: 13-20, 2010、Hara Y et al, *Heart Lung Circ*, 11: 112-116, 2002、Marshall RJ et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 46: 759-768, 1978、Ramirez MA et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 21: 482-494, 1972

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与経路	投与量	例数	特記所見
	麻酔イヌ	血流、血圧に及ぼす影響	静脈内	0、0.001、0.01、0.1、1.0、10mg/kg	4	10mg/kg：大動脈血圧低下、冠血管抵抗低下及び右心室収縮力低下

a) 中枢神経系に関する安全性薬理試験は実施されていない。

b) 呼吸数、換気量、ヘモグロビン酸素飽和度等に関する呼吸系の安全性薬理試験は実施されていない。

－：不明

I_{Na^+} ：ナトリウムイオン電流、 $dV/dt\%$ ：プリマキン未処置群と比較した膜電位変化の比、 I_{to} ：一過性外向きカリウムイオン電流、 $I_{K,Ach}$ ：アセチルコリン感受性カリウム電流、GTP- γ S：グアノシン 5'-O-(3-チオ三リン酸)

本薬の心血管系に及ぼす影響について、申請者は以下のように考察している。

hERG 電流阻害、 I_{Na^+} 抑制等が認められており、心血管系への影響は否定できないものの、hERG 電流阻害、 I_{Na^+} 抑制が認められたプリマキン濃度は、ヒトにプリマキン 30mg を経口投与したときの臨床暴露量 (C_{max} : 0.401 μ mol/L)²²⁾ と比較すると、より高濃度 (hERG 電流阻害：53.6 倍、 I_{Na^+} 抑制：24.9 倍) であることから、臨床使用時に心血管系への作用が認められる可能性は低いと考える。

<審査の概略>

本薬の抗マラリア原虫活性並びにマラリア原虫に対する耐性化及びその耐性機序について

申請者は、本薬の抗マラリア原虫活性、並びにマラリア原虫に対する耐性化及びその耐性機序について、以下のように説明している。

P. cynomolgi を用いた *in vitro* 試験において、ヒプノゾイトに対する本薬の活性が確認され（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 試験、① *P. cynomolgi* に対する抗マラリア原虫活性」の項参照）、*P. cynomolgi* を感染させたアカゲザルを用いた *in vivo* 試験において、本薬による血中のマラリア原虫の消失が確認された（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) *in vivo* 試験」の項参照）。*P. cynomolgi* は、*P. vivax* と遺伝的相同性が高いことから、*P. vivax* 及び *P. ovale* に対する本薬の抗マラリア原虫活性は期待できると考える。

P. vivax 及び *P. ovale* の本薬に対する耐性化及び耐性機序について、パプアニューギニア、東南アジア、中南米、ソマリア等で感染した三日熱マラリアの再発例では、本薬に対する *P. vivax* の感受性の低下が報告されている²³⁾。なお、*P. vivax* 及び *P. ovale* の本薬に対する耐性機序について、*P. falciparum* のガメトサイトの膜表面に存在する、putative multidrug resistance-associated protein²⁴⁾ の遺伝子を損傷させると、本薬、クロロキン（本邦未承認）、artemisinin（本邦未承認）等の薬剤に対する感受性が高まることから、*P. vivax* 及び *P. ovale* についても同様の薬剤排出機構により薬剤耐性を獲得している可能性がある²⁵⁾と推察されている。

機構は、以下のように考える。

本申請で提出された公表文献を踏まえると、*P. cynomolgi* のヒプノゾイト等に対する本薬の増殖抑制作用は確認されており、*P. vivax* に対する本薬の抗マラリア原虫活性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。他方、*P. ovale* が *P. cynomolgi* と遺伝的相同性が高いとの情報はないこと、*P. ovale* を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験系は確立されていないことから、*P. ovale* に対する本薬の抗マラリア

²²⁾ 外国人（英国）健康成人にプリマキン 30mg を単回経口投与したときのプリマキンの C_{max} (104ng/mL) より算出された（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、1) 成人」の項参照）。

²³⁾ Jelinek T et al, *Am J Trop Med Hyg*, 52: 322-324, 2004、木村幹男, *感染症学雑誌*, 76: 585-593, 2002

²⁴⁾ *P. falciparum* 由来の ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの 1 つであり、クロロキン、キニーネ等を体外に排出することにより、原虫の薬剤に対する耐性獲得に寄与していると考えられている。

²⁵⁾ Raj DK et al, *J Biol Chem*, 284: 7687-7696, 2009

原虫活性に関する評価は困難である。本薬の作用機序について、現時点で得られている情報は限られていることから、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

また、三日熱マラリアの再発例において、*P. vivax* の本薬に対する感受性が低下している報告があること、並びに *P. vivax* 及び *P. ovale* の本薬に対する耐性に関する情報は限られていることから、製造販売後も情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供する必要がある。

なお、*P. vivax* 及び *P. ovale* に対する本薬の臨床効果については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、〈審査の概略〉(3) 有効性について」の項に記載する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

〈提出された資料の概略〉

本申請に際し、マウス、ラット、イヌ及びサルに対し、プリマキンの³H 標識体、¹⁴C 標識体又は非標識体を静脈内、腹腔内又は経口投与したときの薬物動態（以下、「PK」）が検討された公表文献²⁶⁾が参考資料として提出された。

血漿中のプリマキン及びその代謝物の濃度測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法、液体クロマトグラフィー/質量分析法、高速液体クロマトグラフィー紫外検出法又は分光光度法、生体試料中の放射能濃度の測定には、液体シンチレーション計測法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) *in vitro* 膜透過性 (参考 4.3-13²⁷⁾)

Caco-2 細胞膜における、プリマキンの見かけの膜透過係数は $176.74 \pm 39.99 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ 、efflux 比（頂側膜側から側底膜側方向に対する、側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比）は 2.17 であった。

2) 単回投与 (参考 4.3-14²⁸⁾、4.3-22²⁹⁾、4.3-46³⁰⁾、4.3-65³¹⁾、4.3-68³²⁾)

マウス（雄各 3 例）にプリマキン³³⁾ 5mg/kg（遊離塩基換算）を単回静脈内投与したときの最高血漿中濃度（以下、「 C_{\max} 」）及び投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は、それぞれ $1.21 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 及び $1.26 \pm 0.14 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、 0.63 ± 0.08 時間であった。

ラット [雄 3 例（経口投与）及び 4 例（静脈内投与）] にプリマキンニリン酸塩 20mg/kg を単回静脈内又は経口投与したときの AUC は、それぞれ 6.29 ± 2.6 及び $1.61 \pm 1.64 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、経口投与時のバイオアベイラビリティは $25 \pm 26\%$ であった。

イヌ（雌 6 例）にプリマキンニリン酸塩 60mg を単回経口投与したときの C_{\max} 及び AUC_{inf} は、それ

²⁶⁾ 2014年11月時点でembaseより、物質名：primaquine、分野：pharmacokinetics、absorption、metabolism、distribution、excretion、multiple、transporter、CYP、protein binding、drug-drug interaction、placental transfer、milk、動物：rat、mouse、dog、monkeyをキーワードとして検索された。

²⁷⁾ Bergstrom CA et al, *J Med Chem*, 46: 558-570, 2003

²⁸⁾ Bertol CD et al, *Ann Trop Med Parasitol*, 105: 475-484, 2011

²⁹⁾ Clark AM et al, *J Pharm Sci*, 73: 502-506, 1984

³⁰⁾ Li Q et al, *Malar J*, 13: 141, 2014

³¹⁾ Prasad RN et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 23: 45-46, 1985

³²⁾ Price AH, and Fletcher KA, *Prog Clin Biol Res*, 214: 261-278 1986

³³⁾ 塩として投与された。

それぞれ $2.42 \pm 0.15 \mu\text{g/mL}$ 及び $5.68 \pm 0.20 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.6 ± 0.67 及び 0.68 ± 0.15 時間であった。

サル（雄 6 例）にプリマキン 15mg を単回経口投与したときの C_{max} は $0.26 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ であり、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ約 2 時間及び 3.44 ± 0.37 時間であった。

サル（雄各 3 例）にプリマキンの ^{14}C 標識体 1.1mg/kg （遊離塩基換算）を単回静脈内投与又は経口投与したときの $t_{1/2}$ は、それぞれ 11.9 及び 13.2 時間であり、投与開始から 24 時間までの AUC は、それぞれ 3.56 及び $1.68 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、経口投与時のバイオアベイラビリティは約 53% であった。

3) 反復投与（参考 4.3-76³⁴⁾）

サル（雄各 3 例）にプリマキンニリン酸塩の R 体又は S 体を 4.5mg/kg （遊離塩基換算）7 日間反復経口投与したときのプリマキンの未変化体及び主な代謝物であるカルボン酸体の PK パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 7 日間反復経口投与時の PK パラメータ

	プリマキン (R 体)		プリマキン (S 体)	
	未変化体	カルボン酸体	未変化体	カルボン酸体
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.23 ± 0.901	13.4 ± 11.9	1.10 ± 0.372	2.64 ± 1.66
t_{max} (h)	3.3 ± 1.2	5.3 ± 2.3	4.0 ± 0.0	4.0 ± 0.0
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	15.6 ± 12.4	176.4 ± 136.5	17.0 ± 5.00	56.1 ± 26.9
$t_{1/2}$ (h)	6.5 ± 3.3	10.7 ± 1.8	6.5 ± 0.3	8.1 ± 0.2
CL (L/h/kg)	0.6 ± 0.6	—	0.28 ± 0.1	—
Vd (L/kg)	4.6 ± 4.4	—	2.6 ± 0.8	—

平均値 ± 標準偏差、CL : クリアランス、Vd : 分布容積、— : 未検討

(2) 分布

1) タンパク結合及び血球移行性（参考 4.3-37³⁵⁾、4.3-54³⁶⁾、4.3-68³²⁾）

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。

ヒト赤血球に様々な割合の血漿を添加し、生理食塩液でヘマトクリット値が 0.4 になるように調整した混液に、プリマキンの ^{14}C 標識体 (250ng/mL) を添加した結果、血漿の割合増加に依存してプリマキンの赤血球への移行率が減少した。また、ヒト赤血球を $\alpha 1$ -酸性糖タンパク ($0 \sim 150 \text{mg/dL}$) 又はアルブミン ($0 \sim 8 \text{mg/dL}$) を含む生理食塩液で調整した混液に、プリマキンの ^{14}C 標識体を添加した結果、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパクの濃度依存的にプリマキンの赤血球への移行率は減少し、アルブミンは、赤血球への移行率に明らかな変化を示さなかったことから、プリマキンは血漿中では主に $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに結合することが示唆された。

ヒトにプリマキンニリン酸塩を投与したとき、未変化体及びカルボン酸代謝物の血液/血漿濃度比は、いずれも約 0.8 であった。

2) 組織内分布（参考 4.3-22²⁹⁾、4.3-32³⁷⁾）

ラット（雄 2 例/時点）にプリマキンニリン酸塩の ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与又は 20mg/kg を単回経口投与したときの組織内分布が検討された。静脈内投与時の組織内相対濃度³⁸⁾ は、主に投与 1~15 分後に最高値を示し、副腎、肺、腎臓及び肝臓（最高値は、それぞれ 8.27、4.97、3.56 及び 3.47）

³⁴⁾ Saunders D et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 7283-7291, 2014

³⁵⁾ Kennedy E, and Frischer H, *J Lab Clin Med*, 116: 871-878, 1990

³⁶⁾ Mihaly GW et al, *Br J Clin Pharmacol*, 19: 745-750, 1985

³⁷⁾ Holbrook DJ Jr et al, *Pharmacology*, 22: 330-336, 1981

³⁸⁾ 組織中放射能から組織内相対濃度 [(組織中放射能/投与された総放射能) × (ラット体重/組織重量)] が算出された。

で高値を示した。また、6～24 時間後に小腸及び大腸の内容物に高濃度の放射能が認められたことから、プリマキン又は代謝物が胆汁中排泄されることが示唆された。経口投与時の組織内相対濃度は、主に投与 3 時間後に最高値を示し、副腎、肺、肝臓、腎臓及び脾臓（最高値は、それぞれ 1.32、1.20、1.15、0.55 及び 0.51）で高値を示した。

また、ラット（2 例/時点）にプリマキンニリン酸塩の ^3H 標識体を腹腔内投与したとき、肺>肝臓、腎臓、脾臓>心臓>脳>血液の順に放射能の分布が認められ、プリマキンの各臓器からの消失半減期は、肺で 4 時間、血液、脾臓、腎臓及び心臓で 1.7～1.9 時間、肝臓で 1.2 時間であった。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

プリマキンの胎盤通過性及び胎児移行性については検討されておらず、それらに関する公表文献はない。遺伝毒性及び生殖発生毒性のリスクが認められていること（「(iii) 毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験及び (4) 生殖発生毒性試験」の項参照）から、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する投与を禁忌と規定する予定である、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) 推定代謝経路（参考 4.3-5³⁹⁾）

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、プリマキンの推定代謝経路は図 2 のとおりと推定された。

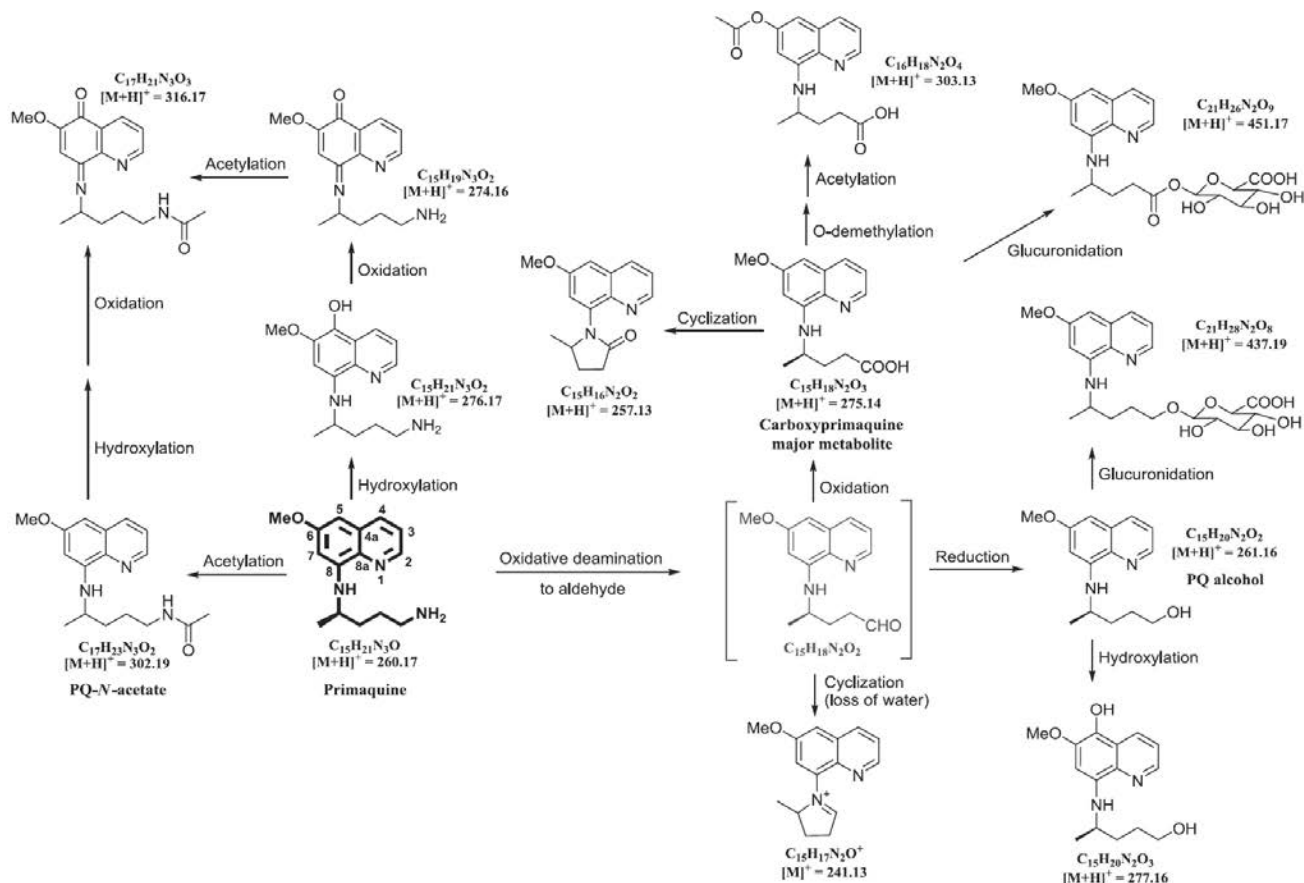


図 2 プリマキンの推定代謝経路

³⁹⁾ Avula B et al, *J Mass Spectrom*, 48: 276-285, 2013

2) *in vivo* 代謝 (参考 4.3-7⁴⁰⁾、4.3-22²⁹⁾、4.3-85⁴¹⁾、4.3-92⁴²⁾)

ラット (雄各 3~4 例) にプリマキンニリン酸塩の ¹⁴C 標識体 20mg/kg を単回静脈内、腹腔内投与又は経口投与したとき、いずれにおいても主な血漿中代謝物はカルボン酸体であり、同用量のカルボン酸体の ¹⁴C 標識体を静脈内投与したときの AUC と比較して、それぞれ 22、45 及び 4.2%がカルボン酸体⁴³⁾ として検出された。

サル (3 例) にプリマキンニリン酸塩 6.0 又は 10.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、プリマキンからカルボン酸体に代謝された割合は、35~83%であった。

ラット肝灌流モデル (雄各 6 例) で、プリマキンニリン酸塩の ¹⁴C 標識体 0.5、1.5 及び 5mg/kg を灌流液中に単回投与したときの胆汁中には、5-水酸化体[胆汁中放射能の 8.8~12.6%(非結合型として)、以下同様]、5-水酸化-6-脱メチル体 (7.1~15.4%)、6-脱メチル体 (2.1~3.4%) 及びカルボン酸体 (1.9~4.1%) が認められ、用量間で代謝物の割合に顕著な差はなかった。

イヌ (雌) に 5mg/kg のプリマキンニリン酸塩の非標識体及び ³H 標識体を単回静脈内投与したときの尿中には、未変化体の他に、5-水酸化体 (尿中放射能の 46.1%、以下同様)、6-水酸化体 (9.5%)、N-脱アルキル体及び 5-水酸化-6-脱メチル体 (計 7.1%) が認められた。

3) *in vitro* 代謝 (参考 4.3-34⁴⁴⁾、4.3-46⁴⁵⁾、4.3-69⁴⁶⁾)

ヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)、モノアミンオキシダーゼ (以下、「MAO」) 分子種 (MAO-A 及び B) を発現させた昆虫細胞を用いて、プリマキン 10mmol/L 添加時の代謝に関与する酵素が検討された結果、CYP2C19、2D6、3A4 及び MAO-A の関与が確認され、ミカエリス定数 (K_m 値) は、それぞれ 52、37、37 及び 17mmol/L であった。

また、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた検討において、プリマキンの代謝には、主に CYP1A2、2D6、3A4 及び MAO-A が関与していることが示唆された。

(4) 排泄 (参考 4.3-22²⁹⁾、4.3-68³²⁾、4.3-92⁴²⁾)

1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄

ラット (雄各 2 例) にプリマキンニリン酸塩の ¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回静脈内、20mg/kg を腹腔内、又は 20mg/kg を経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 26 及び 18%、腹腔内投与でそれぞれ 37 及び 14%、経口投与でそれぞれ 11 及び 16%であった。

サル (雄各 3 例) にプリマキンの ¹⁴C 標識体 2mg/kg (遊離塩基換算) を単回静脈内又は 6mg/kg (遊離塩基換算) を単回経口投与したときの投与 96 時間までの尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 71.4 及び 20.6%、経口投与でそれぞれ 75.4 及び 20.0%であった。

ラット肝灌流モデル (雄各 6 例) で、プリマキンニリン酸塩の ¹⁴C 標識体 0.5、1.5 及び 5mg/kg を灌流液中に単回投与したときの投与 5 時間までの胆汁中排泄率は、それぞれ 63.8、40.5 及び 33.8%であっ

⁴⁰⁾ Baker JK et al, *Pharm Res*, 1: 98-100, 1984

⁴¹⁾ Strother A et al, *Bull World Health Organ*, 59: 413-425, 1981

⁴²⁾ Ward SA et al, *Drug Metab Dispos*, 13: 425-429, 1985

⁴³⁾ それぞれの投与経路から算出されたカルボン酸体の AUC と、モル換算でプリマキンニリン酸塩 20mg/kg と同用量のカルボン酸体を静脈内投与したときの AUC が比較された。

⁴⁴⁾ Jin X et al, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 39: 139-146, 2014

⁴⁵⁾ Li XQ et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 59: 429-442, 2003

⁴⁶⁾ Pybus BS et al, *Malar J*, 11: 259, 2012

た。

2) 乳汁中排泄

プリマキンの乳汁中排泄については検討されておらず、公表文献もないことから、授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう、添付文書で注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害及び酵素誘導 (参考 4.3-8⁴⁷⁾、4.3-9⁴⁸⁾、4.3-53⁴⁹⁾、4.3-98⁵⁰⁾、4.3-100⁵¹⁾)

ヒト肝癌細胞 (HepG2 細胞) を用いて、CYP1A2 に対する誘導作用が検討された結果、プリマキン 10 μ mol/L の濃度で mRNA 発現量の上昇が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2D6 及び 3A4 の基質⁵²⁾ に対する代謝阻害について検討された結果、CYP1A2 及び 2D6 の阻害定数 (K_i) は、それぞれ 0.22 及び 23.3 μ mol/L であり、CYP3A4 の IC_{50} は 19.4 μ mol/L であった。

ヒト遺伝子組換え MAO-A 及び B を用いて、プリマキンの阻害作用が検討された結果、 IC_{50} はそれぞれ 75.7 及び 94.5 μ mol/L であった。

申請者は、外国人健康成人に本薬 30mg を経口投与したときの各試験における平均 C_{max} が 93~212ng/mL (0.36~0.82 μ mol/L) であったこと (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、1) 成人」の項参照) から、臨床用量では CYP1A2 を阻害する可能性があるとして説明している。

2) 薬物トランスポーター阻害作用 (参考 4.3-31⁵³⁾、4.3-101⁵⁴⁾、4.3-102⁵⁵⁾)

Caco-2 細胞を用いて P-糖タンパクの基質であるタキソールの ³H 標識体の輸送に及ぼす影響が検討された結果、プリマキン 2 及び 6 μ mol/L で、タキソールの輸送をそれぞれ 28 及び 40%阻害した。

ヒト赤血球膜に発現している多剤耐性関連タンパク (MRP) 1 及び 4 の基質であると考えられている cGMP に対するプリマキンの IC_{50} は 127 μ mol/L であった。

ヒト赤血球及び有機アニオントランスポーターポリペプチド (以下、「OATP」) 1A2、2B1 及び 1B1 を過剰発現させた MDCK II 細胞を用いたとき、最も阻害作用が認められた OATP1A2 に対するプリマキンの IC_{50} は 5.6 μ mol/L であった。

申請者は、臨床用量での血漿中濃度から、いずれのトランスポーターにおいても臨床用量での阻害の可能性は低いと説明している。

⁴⁷⁾ Bapiro TE et al, *Drug Metab Dispos*, 29: 30-35, 2001

⁴⁸⁾ Bapiro TE et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 58: 537-542, 2002

⁴⁹⁾ Masimirembwa CM et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 48: 35-38, 1995

⁵⁰⁾ Zhao XJ, Ishizaki T, *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 1168-1176, 1997

⁵¹⁾ Chaurasiya ND et al, *Bioorg Med Chem Lett*, 22: 1701-1704, 2012

⁵²⁾ CYP1A2、2D6 及び 3A4 の基質として、それぞれフェナセチン、Bufuralol 及びキニーネが用いられた。

⁵³⁾ Hayashi R et al, *Eur J Pharm Sci*, 29: 70-81, 2006

⁵⁴⁾ Wu CP et al, *Biochem Pharmacol*, 70: 500-510, 2005

⁵⁵⁾ Hubeny A et al, *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 387(Suppl 1): S51, 2014

3) タンパク結合を介した相互作用 (参考 4.3-84⁵⁶⁾)

マウス (雄各 4 例) にイマチニブ 50mg/kg 及びプリマキン 12.5mg/kg が併用投与されたとき、イマチニブを単独投与した群と比べて、イマチニブの AUC_{inf} は約 1.6 倍、定常状態における分布容積は約 1.3 倍に増加した。イマチニブ及びプリマキンは α 1-酸性糖タンパクと結合することから、プリマキンの併用により、イマチニブが α 1-酸性糖タンパクから遊離して、血漿中の非結合型濃度が上昇したものと考察されている。

<審査の概略>

機構は、提出されたプリマキンに関する非臨床試験成績に基づく薬物動態に関して、特段の問題はないと判断した。ただし、プリマキンの乳汁中排泄に関する情報はないことから、授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることについて、添付文書等で適切に注意喚起すべきと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関して、本薬の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性及びその他の毒性 (血液毒性、免疫毒性、光毒性等) に関する、プリマキンのニリン酸塩又はシュウ酸塩を被験物質として用いた公表文献⁵⁷⁾ が参考資料として提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離体換算量として記載する。

(1) 単回投与毒性試験 (参考 4.3-41、4.3-58、4.3-79)

マウス (各群雄 10 例) に本薬 30、60、90 及び 120mg/kg を単回経口投与し、50%致死量は 100mg/kg と判断された。また、マウス (各群雄 4 例) に本薬 40mg/kg が経口投与され、死亡は認められず、投与 6 時間後の血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加が認められた。概略の致死量は 40mg/kg 超と判断された。

ラット (雄 80 例及び雌 100 例) にプリマキンニリン酸塩を単回経口投与したとき、50%致死量は雄で 100.8mg/kg、雌で 139mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサルに最長 28 日間プリマキンニリン酸塩を経口投与したときの毒性に関する公表文献より、主な毒性学的標的器官は、肝臓及び腎臓 (ラット、イヌ及びサル)、筋肉 (ラット及びイヌ)、リンパ系組織 (イヌ及びサル)、脳神経 (サル) であった。28 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (ラット: 3mg/kg/日、イヌ: 1mg/kg/日未満、サル: 1mg/kg/日) を投与したときの本薬の推定血漿中暴

⁵⁶⁾ Soo GW et al, *Anticancer Drugs*, 21: 695-703, 2010

⁵⁷⁾ 承認申請前までに *embase*、*医中誌web* 等より、物質名: primaquine、8-aminoquinoline、5-HPQ、6D5HPQ、MAQ-NOH、Amichin (8-Amino-6-methoxy-quinoline)、8-[(4-Amino-1-methylbutyl)amino]-6-quinolinol、Quinocide (8-[(4-Aminopentyl)amino]-6-methoxyquinoline)、Secaquine (N3-(6-methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,3-diamine)、動物種: rat、mouse、dog、monkey、適応症: antimalarial、領域: toxicity、genotoxicity、reproductive toxicity、carcinogenicity、immunotoxicity、phototoxicity、hemotoxicity、その他: enantiomer、metabolite、impurity をキーワードとして検索された。

露量⁵⁸⁾ は、臨床用量 (30mg/日) 投与時の血漿中暴露量⁵⁹⁾ に対して等倍程度又は等倍未満であった。

1) ラット 28 日間経口投与毒性試験 (参考 4.3-43)

ラット (各群雄 10 例) にプリマキンニリン酸塩 0 (蒸留水)、3、9、16 及び 27mg/kg/日が 28 日間経口投与された。9mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制又は体重減少及び血小板数の減少、27mg/kg/日群では赤芽球及び網状赤血球の増加、メトヘモグロビン血症、白血球数の増加、血清中 ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) の増加、空腹時血糖の低下、筋肉への影響 (心筋、骨格筋及び横隔膜における変性、炎症、壊死、萎縮、線維化等)、肝臓における胆管過形成及び門脈炎症、並びに腎臓における上皮過形成が認められた。以上より、無毒性量は 3mg/kg/日未満と判断された。なお、横隔膜の変性部位では核の増加及び筋線維への核の移動が認められ、これらの所見は横紋筋における再生過程で認められる変化である^{60)、61)} と申請者は説明している。

2) イヌ 28 日間経口投与毒性試験 (参考 4.3-43)

雌雄ビーグル犬 (各群雌雄各 2 例) にプリマキンニリン酸塩 0 (蒸留水)、1、3 及び 9mg/kg/日が 28 日間経口投与された。3mg/kg/日群 (雌 1 例) 及び 9mg/kg/日群 (雌雄各 1 例) で死亡、9mg/kg/日群 (雌雄各 1 例) で切迫堵殺例が認められた。これらの動物では嘔吐、下痢、食欲不振及び体重減少が認められ、切迫堵殺例では血液学及び血液生化学的検査値の異常 (ヘモグロビン量、血清中 AST、血清中 ALT、アルカリホスファターゼ等の増加) も認められた。生存例では 1mg/kg/日以上以上の群でメトヘモグロビン血症及び血小板数の減少、3mg/kg/日以上以上の群で血清中ハプトグロビンの増加、筋肉への影響 (心筋における混濁腫脹、壊死及び炎症性細胞浸潤、核の増加を伴う骨格筋線維サイズの変化等)、肝臓への影響 (空胞変性、壊死及び炎症性細胞浸潤)、腎臓における尿細管の混濁腫脹及び上皮再生像、リンパ系組織への影響 (脾臓、リンパ節等におけるリンパ球数減少及び胸腺の退縮) が認められた。以上より、無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。

3) サル反復投与毒性試験

① サル 3 日～7 日間経口投与毒性試験 (参考 4.3-79)

アカゲザル (各群雄又は雌 1～4 例) に本薬 4、6、8、12 及び 18mg/kg/日が 3～7 日間経口投与された。12mg/kg/日以上以上の群では死亡が認められ、これらの動物では筋緊張の低下、黄疸、肝臓への影響 (腫大、変色及び小葉中心性壊死) 及び腎臓への影響 (腫大、浮腫、近位尿細管上皮における壊死、脂肪変性等) が認められた。生存例について、6mg/kg/日以上以上の群では体重減少、不穏及び食欲不振が認められた。以上より、無毒性量は 4mg/kg/日と判断された。

② サル 14 日間経口投与毒性試験 (参考 4.3-78、4.3-81)

アカゲザル (各群雄又は雌 3～7 例) にプリマキンニリン酸塩 3、6、12 及び 24mg/kg/日が 1 日 3 回に分けて 14 日間経口投与された。12mg/kg/日以上以上の群では死亡が認められ、これらの動物では食欲不

⁵⁸⁾ プリマキンニリン酸塩としてラットに 20mg/kg、イヌに 5mg/kg 又は遊離体としてサルに 1.5mg/kg を単回投与した場合の血漿中暴露量 (AUC : それぞれ 1.61、5.68 及び 2.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) からの推定暴露量 (AUC : それぞれ 0.42、1.9 及び 1.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

⁵⁹⁾ 0.92～1.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [ベトナム人健康成人にプリマキン 30mg を単回経口投与したときのプリマキンの AUC (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、1) 成人」の項参照)]

⁶⁰⁾ Torrejais MM et al, *Int J Morphol*, 31: 925-931, 2013

⁶¹⁾ Folker ES et al, *Front Physiol*, 4: 363, 2013

振、不穩、体重減少、黄疸、チアノーゼ、赤血球数及び白血球数の減少、メトヘモグロビン血症、並びに脾臓及び肝臓の腫大が認められた。

神経毒性の評価を目的として、アカゲザル（5例）にプリマキンシュウ酸塩 12 及び 24mg/kg/日を 1 日 3 回に分けて 14 日間経口投与され、脳脊髄の背側運動核、視索上核、室傍核への影響（細胞消失、細胞凝集、核凝集等）が認められた。

③ サル 28 日間経口投与毒性試験（参考 4.3-43）

アカゲザル（各群雌雄各 2 例）にプリマキンニリン酸塩 1、4 及び 6mg/kg/日が 28 日間経口投与された。6mg/kg/日群で状態悪化による切迫堵殺例（雌雄各 1 例）では大脳皮質における浮腫、グリオーシス等が認められた。生存例では 4mg/kg/日以上群で、嘔吐及び空腹時血糖の低下、6mg/kg/日群で体重減少、赤血球数の減少、血清中 ALT、血清中 AST 及び乳酸デヒドロゲナーゼの増加、肝臓への影響（脂肪変性、肝索細胞壊死等）、胆嚢の浮腫、腎臓への影響（脂肪変性、混濁腫脹等）並びにリンパ系組織への影響（リンパ節及び胸腺におけるリンパ球数の減少等）が認められた。以上より、無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（参考 4.3-21、4.3-51、4.3-59、4.3-60、4.3-83）

細菌を用いる復帰突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれの条件においても、陽性であった。また、*in vivo* マウス骨髄細胞姉妹染色分体交換試験及び *in vivo* マウス骨髄細胞染色体異常試験で陽性であった⁶²⁾。

(4) 生殖発生毒性試験

ラットの器官形成期にプリマキンニリン酸塩を投与する試験において、母動物では死亡、胚胎児では胚吸収の増加、胎児生存率の減少、内臓異常及び骨格異常の増加等が認められた。胚胎児に対する無毒性量（10.3mg/kg/日）を投与したときの母動物における本薬の推定血漿中暴露量は、臨床用量（30mg/日）投与時の暴露量⁵⁹⁾と比較して等倍未満であると申請者は説明している。

1) ラット器官形成期投与毒性試験-1（参考 4.3-87）

妊娠ラットにプリマキンニリン酸塩 10.3、30.8 及び 61.5mg/kg/日が妊娠 6 日～15 日目に経口投与された。母動物について 61.5mg/kg/日群では死亡が認められた。また、10.3mg/kg/日以上群では体重への影響及び一般状態の異常が認められた。胚胎児について、30.8mg/kg/日群では胚吸収の増加、生存率の低下、体長の減少、内臓異常（水頭症及び内臓逆位）及び骨格変異の増加が認められた。以上より、母動物に対する無毒性量は 10.3mg/kg/日未満、胚・胎児に対する無毒性量は 10.3mg/kg/日と判断された。

2) ラット器官形成期投与毒性試験-2（参考 4.3-17）

妊娠ラット（各群 6～10 例）にプリマキンニリン酸塩 0（無処理）、0.57、5.7、11.4 及び 34mg/kg/日が、妊娠 8 日～16 日目又は 57mg/kg/日が妊娠 13 日目に経口投与された。母動物について 34mg/kg/日群及び 57mg/kg/日群では死亡（それぞれ 1/7 例及び 4/6 例）が認められた。また、34mg/kg/日以上の

⁶²⁾ プリマキン（塩不明）を単回腹腔内投与したマウスの骨髄細胞が用いられた。

群では胚吸収の増加、57mg/kg/日群では胎児における異常（口蓋裂、小顎症等）が認められた。

(5) その他の毒性試験

1) 血液毒性（参考 4.3-2、4.3-18、4.3-47）

本薬の代謝物 [5-ヒドロキシプリマキン（以下、「5-HPQ」）、6-デスメチル-5-ヒドロキシプリマキン（以下、「6D5HPQ」）及び6-メトキシ-8-アミノキノリン（以下、「6-MAQ」）] の血液毒性（メトヘモグロビン血症及び溶血）に関して以下の報告がある。

① メトヘモグロビン血症に関する試験

健康成人の血液をプリマキン、5-HPQ 及び 6D5HPQ 1.5mmol/L で 1 時間処理した結果、血液中メトヘモグロビン量の増加が認められ、その量は 6D5HPQ で最も多く、続いて 5HPQ、プリマキンの順であった。また、6-MAQ 1mmol/L を SD ラット又はヒトの肝ミクロソームで 2 時間処理した結果、6-メトキシ-8-ヒドロキシルアミノキノリン（以下、「MAQ-NOH」）が得られ、ラット赤血球を MAQ-NOH で処理した結果、赤血球中のメトヘモグロビン量は MAQ-NOH の濃度依存的な増加が認められた。さらに、イヌの溶血血液をカルボキシプリマキン、6-MAQ 及び 5-HPQ 25 μ mol/L で 2 時間処理した結果、メトヘモグロビンの生成量は、カルボキシプリマキン及び 6-MAQ で測定下限の 20pmol/min 未満であり、5-HPQ では 804pmol/min であった。

② 溶血に関する試験

健康成人の血液をプリマキン、5-HPQ 及び 6D5HPQ 1.5mmol/L で 1 時間処理した結果、血漿中ヘモグロビン量の増加が認められ、その量は 6D5HPQ で最も多く、続いて 5HPQ、プリマキンの順であった。なお、G6PD を欠損しているヒトの血液では健康成人と比較して、血漿中ヘモグロビン量がより増加した。

また、⁵¹Cr 標識したラット血液を静脈内投与したラットに、各種濃度の MAQ-NOH を 48 時間後に単回腹腔内投与し 15 日間観察した結果、250mg/kg 以上を投与した動物では、濃度異存的に ⁵¹Cr で標識した赤血球残存率の減少が認められた。

2) 免疫毒性に関する試験

① *in vitro* 試験（参考 4.3-66、4.3-67）

アカゲザルの単離リンパ球をプリマキン 250ng/mL で 2～8 時間処理後、マイトジェン刺激⁶³⁾ による幼若化反応を測定した結果、4 時間以上の処理ではリンパ球分化の抑制が認められた。また、単球をプリマキン 250ng/mL で 2～8 時間処理後、食食能を測定した結果、4 時間以上の処理では食食能の低下が認められた。

② *in vivo* 試験

アカゲザル（各群雄 6 例）に生理食塩液又はプリマキン二リン酸塩 1.5mg/kg/日を 7 日間投与し、投与終了 14 日後まで経時的に血液を採取し、リンパ球の分化及び単球の食食能を測定した結果、影響は認められなかった。

⁶³⁾ フィトヘマグルチニン、コンカナバリン A、リポポリサッカライドが使用された。

アカゲザルに生理食塩液又はプリマキンニリン酸塩 1.5mg/kg/日を7日間投与し、投与終了12日後まで経時的に血液を採取し、免疫グロブリン (IgG、IgM 及び IgA) 及び補体 (C3) を測定した結果、影響は認められなかった。

3) 光毒性試験 (参考 4.3-89)

マウス 3T3 線維芽細胞及びヒトケラチノサイト NCTC-2544 細胞を用いて、プリマキンニリン酸塩 100 及び 200µmol/L の存在下で紫外線 (最大 1J/cm²) を照射し、72 時間後の細胞生存率を測定した結果、両細胞ともに非照射時と比較して 100µmol/L では約 20%、200µmol/L では約 40%の細胞生存率の減少が認められた。また、本薬は UVA 及び UVB 領域に強い吸収波長が認められている。以上より、本薬は光毒性を示す可能性があるかと判断された。

申請者は、本薬の消失半減期は比較的短く (約 4 時間)、蓄積性を有さないと考えられること、臨床使用時に光線過敏症の報告はないこと、及び他の抗マラリア薬 (キニン、ヒドロキシクロロキン、メフロキン等) と比較した場合、プリマキン投与による光線過敏症リスクは低いとする報告⁶⁴⁾ があることから、臨床使用時に本薬の光毒性が懸念となる可能性は低いと説明している。

4) 不純物の安全性について

原薬及び製剤に含まれる不純物の規格値が ICHQ3A 及び Q3B ガイドラインで定められる安全性確認の閾値を超える不純物不純物 A*、
不純物 B*、
不純物 C* 及び 不純物 D* の一般毒性及び遺伝毒性について、以下のように検討された。

① 一般毒性について

不純物 A* はヒト代謝物と同様であり、その代謝物である MAQ-NOH には溶血毒性が認められている (「1) 血液毒性」の項参照)。 不純物 B* 及び不純物 D* の一般毒性に関する情報は得られていない。不純物 C* については、マウス単回経口投与毒性並びにマウス及びラットの反復経口投与毒性に関して以下の報告がある。

不純物 C* の毒性試験 (参考 4.3-50)

マウスに不純物 C* 塩酸塩を経口、皮下又は静脈内に単回投与する試験が実施され、概略の致死量はそれぞれ 179.7、43.8、及び 43.8mg/kg と判断された。

マウスに不純物 C* 25~50mg/kg/日を 10~15 日間経口投与する試験が実施され、毒性は認められなかった。また、ラットに不純物 C* 50~200mg/kg/日を 10~15 日間経口投与する試験が実施され、200mg/kg/日群では全例、100mg/kg/日群では少数例で死亡が認められた。

② 遺伝毒性について

各不純物について、*in silico* (Q) SAR [(Quantitative) Structure-Activity Relationship] による評価が実

⁶⁴⁾ Motten AG et al, *Photochem Photobiol*, 69: 282-287, 1999

* 新薬承認情報提供時に置き換え

施され、いずれもプリマキンと同様にキノリン骨格を有することから、遺伝毒性を有する可能性が示された。また、キノリンはDNA及びRNAに結合することが報告⁶⁵⁾されている。

<審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験で認められた肝臓、腎臓、筋肉、リンパ系組織及び脳神経に対する毒性について、以下の点から、本薬投与により各毒性所見が発現する可能性は否定できないと考える。

- 各毒性所見が認められる用量を投与したときの本薬の推定暴露量と、臨床用量(30mg/日)を投与したときの暴露量⁵⁹⁾は近接していること
- 代謝物の一般毒性に関する十分な情報は得られていないことから、各毒性所見が代謝物に起因する可能性も否定できず、代謝物の暴露量(AUC)をもとにした安全域は不明であること
- 各毒性所見と関連する可能性のある有害事象又は副作用の報告があること

しかしながら、臨床使用時に各毒性所見の発現の有無を確認することは可能であると考え、及び本薬の投与期間は14日間程度であることを踏まえ、これらの毒性学的懸念についてヒトにおける安全性を確保することは可能と考える。また、プリマキンリン酸塩錠(以下、「本剤」)の不純物について、一般毒性に関する情報が不足しているが、海外における市販製剤の不純物の規格値と同一であること、本剤の長年の使用実績等を踏まえ、不純物に起因する毒性学的懸念に関して更なる評価は必須でないと判断した。

なお、遺伝毒性、生殖発生毒性及び小児に対する安全性については、注意喚起の必要性を含めて以下の項で検討した結果得られた成績に関して添付文書等で適切な情報提供がなされることを前提に、毒性学的観点からは申請者の説明は了承可能と判断した。

(1) 遺伝毒性について

機構は、本薬は遺伝毒性を有すること、及び本剤に含まれる不純物が遺伝毒性を有する可能性があることから、本剤投与時の遺伝毒性学的リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の3カ月を超える反復投与毒性試験及びがん原性試験は実施されていないが、本薬は遺伝毒性を有することから、ヒトに本剤を投与したときの発がんリスクは否定できないと考える。しかしながら、本剤の投与期間は14日間であり、長期間投与されるものではないことを踏まえると、発がんリスクは高くないと考える。また、ヒプノゾイトに対する活性を有する薬剤が他にないこと、及びマラリアに罹患した場合、重度貧血、脳性マラリア、呼吸不全等の重篤な症状が発現することを考慮すれば、本薬及び本剤に含まれる不純物が遺伝毒性を有することは許容可能であると考え。

次に機構は、ラット反復投与毒性試験において認められている胆管及び腎臓における過形成病変と、本薬の遺伝毒性との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

発現機序の詳細は不明であるが、著者は胆管及び腎臓における過形成が腫瘍性的変化(細胞異型や構

⁶⁵⁾ Tada M et al, *Chem Biol Interact*, 29: 257-266, 1980

造異型を伴う変化等)であると説明していないことから、遺伝毒性に起因する前がん病変ではないと考
える。胆管の過形成は肝臓における障害・修復等に際して認められること⁶⁶⁾、及び慢性的な尿細管障
害が尿細管の過形成病変を引き起こすことが報告されている⁶⁷⁾ため、類似の機序により生じたものと
考える。

機構は、以下のように考える。

ラット 28 日間反復投与毒性試験では、腎臓や肝臓において傷害性の変化が認められていないことか
ら、慢性的な組織傷害に起因したとの申請者の説明を受け入れることは困難である。一方、過形成病変
が本薬の遺伝毒性に起因する可能性は否定できないが、イヌ及びサルで同様の所見は認められていな
いこと、及び本薬の投与期間は 14 日間であることを踏まえると、本剤投与による発がんリスクは高く
ないとの申請者の考えは受入れ可能である。ただし、添付文書等では、遺伝毒性が認められていること
について情報提供する必要がある。また、ヒトにおける遺伝毒性リスクとして、生殖細胞を介した次世
代への影響等についても考慮する必要があるため、本剤が投与された男性及び妊娠する可能性のある
女性は、本剤投与後の一定期間、適切な避妊を行う必要がある旨を添付文書等で注意喚起する必要があ
る。

(2) 生殖発生毒性について

申請者は、本薬の生殖発生毒性リスクについて、以下のように説明している。

ラットに 30.8mg/kg/日を妊娠 6~15 日目又は 57mg/kg を妊娠 13 日目に投与したときに胎児に異常が
認められているが、これらの用量では、強い母体毒性も認められているため、本薬の胎児に対する直接
的な影響であるか、母動物への毒性による間接的な影響であるかを判断することはできない。この他に
公表文献を検索した結果、妊娠ラットにプリマキンニリン酸塩 0.25、0.5、0.75、1.5 及び 3.0mg/kg/日を
妊娠 0~20 日目に経口投与する試験で母動物及び胎児に対する影響は認められないとの報告⁶⁸⁾もあつ
た。なお、ヒトの母体及び胎児において、本薬が血管内容血を引き起こす可能性があること、胎児では
G6PD 欠損の有無が予測できないこと、及び本薬が胎児の発達における有害な作用につながる可能性の
ある遺伝毒性を有していることから、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する投与を禁忌と
する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の遺伝毒性リスク等を踏まえると、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する投与を禁
忌とすることは適切である。なお、新たに提出された報告における妊娠ラットへの投与量は、申請時に
提出されている文献における妊娠ラットへの投与量 (30.8mg/kg/日又は 57mg/kg) より低く、最高用量
(3.0mg/kg/日) まで母動物に毒性が認められないことから、胚・胎児発生毒性を評価する上で十分な投
与量であると判断することはできない。胚・胎児に対する無毒性量 (10.3mg/kg/日) を母動物に投与し
たときの本薬の推定血漿中暴露量 (AUC)⁶⁹⁾ は、臨床用量 (30mg/日)⁵⁹⁾ 投与時のヒトにおける本薬の
暴露量の等倍未満であることも踏まえると、ラットにおける胚・胎児発生毒性に関する情報は、医療従

⁶⁶⁾ Thoolen B et al, *Toxicol Pathol*, 38: 5-81, 2010、Greaves P et al, *Toxicity Studies*, 4th ed. Ed by P Greaves. Elsevier, Amsterdam, 537-614, 2012

⁶⁷⁾ Greaves P et al, *Toxicity Studies*, 4th ed. Ed by P Greaves. Elsevier, Amsterdam. 537-614, 2012

⁶⁸⁾ Azevedo EN et al, *Rev Bras Ginecol Obstet*, 20: 505-508, 1998

⁶⁹⁾ プリマキンニリン酸塩としてラットに 20mg/kg を単回投与した場合の血漿中暴露量 (AUC : 1.61 μ g \cdot h/mL) からの推定暴露量 (AUC : 1.45 μ g \cdot h/mL)

事者等に対する重要な情報になり得るため、添付文書等において情報提供すべきである。

(3) 小児に対する安全性について

機構は、本薬の毒性学的標的器官（脳神経、筋肉、肝臓、腎臓及びリンパ系組織）のヒトにおける発達時期を踏まえて、本剤を小児に投与したときに想定されるリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

毒性学的標的器官のヒトにおける出生後の発達段階に関して、脳については20歳前後まで続き⁷⁰⁾、その発達段階をミエリンの発達段階を指標とした場合、部位によって発達時期が異なり、多くの部位では出生後、2～3歳頃までに発達が完了するが、網様体等における発達は10歳頃まで続くことが示唆されている⁷¹⁾。筋肉は青年期まで筋繊維の伸張⁷²⁾、肝臓は5歳頃まで構造的発達⁷³⁾、腎臓は1歳頃まで機能的発達が認められるとの報告⁷⁰⁾がある。以上のように、ヒトにおける毒性学的標的器官の発達は主に生後から思春期にかけて見られるが、本薬の幼若動物の試験成績等は得られておらず、小児に対するリスクは不明である。そのため、本剤の投与が許容可能と考えられる明確な年齢区分を設定することは困難であり、本剤が使用される全ての年齢層において副作用の発症リスクに留意しながら使用すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤を小児に投与した場合、特に本薬の脳神経系に対する影響については留意する必要がある。このため、サルで認められた脳神経系への影響について、添付文書等で情報提供する必要がある。

なお、本剤を小児に投与したときの安全性、及び本剤の投与が許容可能と考えられる小児の年齢については、海外における使用実績等を踏まえて「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 安全性について」の項に記載する。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、外国人健康被験者におけるプリマキンの食事の影響及び経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に関する公表文献⁷⁴⁾ 2報が参考資料として提出された。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 分布、(3) 代謝及び (5) 薬物動態学的相互作用」の項に記載した。ヒト血漿中のプリマキンの濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィー質量分析法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態（以下、「PK」）パラメータは平均値で示している。

⁷⁰⁾ EMA, Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications. EMEA/CHMP/SWP/169215/2005, 2008

⁷¹⁾ Silva-Lima B et al, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 89: 467-473, 2010, Baumann RE et al, *Physiol Rev*, 81: 871-927, 2001

⁷²⁾ Rai M et al, *Curr Top Dev Biol*, 108: 247-281, 2014

⁷³⁾ Walthall K et al, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 74: 132-156, 2005

⁷⁴⁾ 2014年11月までにPubMedより、primaquine、pharmacokinetics、pharmacokinetic等をキーワードとして検索された。

(1) 食事の影響に関する公表文献 (参考 5.4-45⁷⁵⁾)

アジア人 (ベトナム) 健康被験者 (男女各 10 例) にプリマキン 30mg を空腹時又は食事中に単回経口投与したとき、プリマキンの最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与開始から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{inf} 」) の幾何平均 [95%信頼区間] は、食事中の投与により、それぞれ 26 [12, 40] 及び 14 [3, 27] %増加した。最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) 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。プリマキンの主代謝物であるカルボキシプリマキンの C_{max} 及び投与開始から 24 時間後までの AUC (以下、「 AUC_{0-24} 」) については、食事の影響は認められなかった。また、プリマキン 30mg をグレープフルーツジュースとともに投与したとき、プリマキンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均は、グレープフルーツジュースとの投与により、それぞれ 23 及び 19%増加した。以上より、プリマキンの BA に及ぼす食事の影響は軽度であり、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考察されている。

(2) 経口投与時の絶対的 BA に関する公表文献 (参考 5.4-112⁷⁶⁾)

白人 (英国) 健康被験者 (男性 5 例) にプリマキン 45mg を単回経口投与及びプリマキンの ¹⁴C 標識体 4.5mg を単回静脈内投与したときの絶対的 BA は約 96%であった。

<審査の概略>

機構は、プリマキンの PK に及ぼす食事の影響及び経口投与時の絶対的 BA に関して、特段の問題はないと判断した。なお、プリマキンリン酸塩錠 (以下、「本剤」) 投与時における食事の規定については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (6) 用法・用量について」の項に記載することとする。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、外国人健康被験者又は患者におけるプリマキンの PK に関する公表文献⁷⁷⁾ が参考資料として提出された。本剤は遺伝毒性試験での復帰突然変異データが陽性であり (「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験」の項参照)、健康成人を対象とした試験の実施が困難であること、及び国内でのマラリア患者が少ないことを踏まえ、日本人の健康被験者又は患者での PK 試験を実施することは困難である。申請者は、コーカシアン及びアジア人種間でプリマキンの PK プロファイルに明らかな差異は見られず、日本人患者にプリマキンを投与したときの薬物動態を公表文献に基づいて推定することは可能と考えると説明している。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

⁷⁵⁾ Cuong BT et al, *Br J Clin Pharmacol*, 61: 682-689, 2006

⁷⁶⁾ Mihaly GW et al, *Br J Clin Pharmacol*, 19: 745-750, 1985

⁷⁷⁾ 2014 年 11 月までに PubMed より、primaquine、pharmacokinetics、pharmacokinetic 等をキーワードとして検索された。

(1) 健康被験者における検討

1) 成人 (参考 5.4-24⁷⁸⁾、5.4-57⁷⁹⁾、5.4-58⁸⁰⁾、5.4-64⁸¹⁾、5.4-111⁸²⁾、5.4-112⁷⁶⁾、5.4-145⁸³⁾)

外国人健康成人にプリマキン 15~45mg 単回又は 1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復経口投与したときのプリマキンの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 健康成人におけるプリマキンの PK パラメータ

対象集団 (実施国)	性別	例数	用法・用量	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
アジア人 (タイ)	男性	5	15mg QD	1 日目	65 ± 34	2 ± 1	468 ± 229	4.4 ± 1.4
				14 日目	66 ± 27	2 ± 1	443 ± 233	4.3 ± 1.5
アジア人 (ベトナム)	男性	17	30mg QD	14 日目	122 ^{a)} [101 – 140]	2.0 ^{a)} [1.5 – 3.25]	917 ^{a, b)} [749 – 1,047]	6.1 ^{a)} [3.5 – 7.0]
	女性	17			212 ^{a)} [153 – 227]	3.0 ^{a)} [2.0 – 3.25]	1,909 ^{a, b)} [1,558 – 2,168]	6.8 ^{a)} [5.5 – 9.0]
アジア人 (タイ)	男性	9	45mg 単回	—	167 ^{c)} [113 – 532]	2 ^{c)} [1 – 4]	—	6.1 ^{c)} [1.7 – 16.1]
白人 (英国)	男性	5	15mg 単回	—	53 ± 25	2 ± 1	500 ± 100	5.9 ± 2.1
			30mg 単回		104 ± 25	3 ± 1	1,200 ± 200	7.4 ± 2.5
			45mg 単回		176 ± 43	2 ± 1	1,700 ± 400	6.7 ± 0.5
白人 (豪州)	男性	9	30mg 単回	—	93 ± 26	2.9 ± 0.8	1,105 ± 475	8.0 ± 2.5
	女性	9	30mg 単回	—	115 ± 38	2.2 ± 0.9	1,240 ± 444	8.0 ± 2.2

平均値 ± 標準偏差、— : 未検討又は不明、t_{1/2} : 消失半減期、a) 中央値 [四分位範囲]、b) AUC₀₋₂₄、c) 中央値 [範囲]

そのほか、プリマキンの PK に関する公表文献の概要は以下のとおりである。

- 白人健康被験者 (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、投与量の 0.24~0.74%であった。
- 白人 (英国) 健康被験者 (1 例) にプリマキンの ¹⁴C 標識体 2.4mg を単回経口投与したときの投与 143 時間後までの尿中排泄率は、投与と放射能の約 64%であり、このうち未変化体は 3.6%であった。
- 白人 (英国) 健康被験者 (5 例) にプリマキン 45mg を単回経口投与したとき、プリマキンの主代謝物であるカルボキシプリマキンは、投与 7±4 時間後に C_{max} (1,427ng/mL) を示した。
- アジア人 (タイ) 健康被験者 (9 例) にプリマキン 45mg を単回経口投与したとき、主代謝物であるカルボキシプリマキンは投与 3~16 時間後に C_{max} (890ng/mL) を示した。
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素⁸⁴⁾ (以下、「G6PD」) 正常及び G6PD 欠損のアジア人 (タイ) 被験者 (6 及び 5 例) にプリマキン 45mg を単回経口投与したときの AUC_{inf} は、それぞれ 1,682 及び 1,978ng·h/mL、消失半減期 (t_{1/2}) はそれぞれ 3.7 及び 6.2 時間であった。

2) 小児 (参考 5.4-114⁸⁵⁾)

5~12 歳の外国人 (パプアニューギニア) 健康小児 (15 及び 13 例) に、プリマキンニリン酸塩 0.5mg/kg 及び 1.0mg/kg (遊離塩基換算) を単回経口投与したときの PK データ (246 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.2.0) が実施された。最終モデルは、一次吸収を伴う 1 コンパート

⁷⁸⁾ Binh VQ et al, *Am J Trop Med Hyg*, 81: 747-753, 2009

⁷⁹⁾ Edwards G et al, *Br J Clin Pharmacol*, 35: 193-198, 1993

⁸⁰⁾ Elmes NJ et al, *Am J Trop Med Hyg*, 74: 951-952, 2006

⁸¹⁾ Fletcher KA et al, *Bull World Health Organ*, 59: 407-412, 1981

⁸²⁾ Mihaly GW et al, *Br J Clin Pharmacol*, 17: 441-446, 1984

⁸³⁾ Ward SA et al, *Br J Clin Pharmacol*, 19: 751-755, 1985

⁸⁴⁾ 赤血球膜の完全性を維持するために必要とされる酵素。

⁸⁵⁾ Moore BR et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 432-439, 2014

メントモデルで記述された。最終モデルを用いて推定されたプリマキンの中央コンパートメントの分布容積及び見かけの全身クリアランスは、体重 70kg 相当換算値でそれぞれ 200L 及び 24.6L/h であり、成人（それぞれ 200～300L 及び 20～40L/h）の範囲内であった。

(2) 患者における検討（参考 5.4-15⁸⁶⁾、5.4-23⁸⁷⁾、5.4-92⁸⁸⁾）

外国人三日熱マラリア患者にプリマキン 15mg を単回又は反復経口投与したときのプリマキンの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 外国人マラリア患者におけるプリマキンの PK パラメータ

対象集団 (実施国)	性別	例数	用法・用量	測定日	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
アジア人 (タイ)	男性	13	15mg 単回	—	プリマキン	57.7 ± 7.7	2.2 ± 0.6	547 ± 70	6.4 ± 1.9
アジア人 (インド)	男性	7	15mg QD	1 日目	プリマキン	50.7 ± 21.2	2.3 ± 1.1	480 ± 260	5.6 ± 1.0
					カルボキシプリマキン	291 ± 52	7.3 ± 3.9	5150 ± 1010 ^{a)}	—
				14 日目	プリマキン	49.7 ± 14.4	2.1 ± 0.9	490 ± 190	5.8 ± 0.9
					カルボキシプリマキン	432 ± 112	2.6 ± 1.0	7,240 ± 1,820 ^{a)}	21.8 ± 8.5 ^{c)}
アジア人 (韓国)	男性	30	15mg 単回	—	プリマキン	282 ± 177	1.5 ^{b)}	1,970 ± 1,360	3.76 ± 1.80
					カルボキシプリマキン	319 ± 126	4.0 ^{b)}	9,050 ± 4,980	15.7 ± 12.2

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は不明、a) AUC₀₋₂₄、b) 最も平均血中濃度が高かった測定時点、c) 3 例

また、アジア人（インド）の三日熱マラリア患者（7 例）にプリマキン 15mg QD を 14 日間反復経口投与したとき、プリマキンの投与 24 時間後までの尿中排泄率は 0.54% であり、投与 1 日目のプリマキンの全身クリアランス及び腎クリアランスは、それぞれ 37.6 及び 0.189L/h であった。

(3) 腎機能障害被験者における検討（参考 5.4-100⁸⁹⁾）

健康被験者及び腎機能障害被験者にプリマキン 15mg を単回投与したときのプリマキンの PK は、表 8 のとおりであり、健康被験者と腎機能障害被験者の PK に顕著な差異は認められなかった。

表 8 健康被験者又は腎機能障害被験者にプリマキンを単回経口投与したときの PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
健康被験者	12	29.3 [14.6 - 104.3]	314.1 [86.4 - 685.3]
腎機能障害被験者 ^{a)}	15 ≤ GFR < 30	40.3 [14.8 - 78.6]	237.3 [103.6 - 1,111]
	GFR < 15	49.8 [15.0 - 169.6]	286.5 [149.3 - 1,218]

中央値 [範囲]、GFR：糸球体濾過量、a) 透析は未実施

(4) 肝機能障害患者における検討

肝機能障害患者における PK 試験は実施されておらず、それらに関する公表文献はない。しかしながら、長期にわたりプリマキンが使用されている海外における情報でも、現時点で肝機能障害患者における本剤投与時の注意喚起はされていないことを踏まえ、肝機能障害患者における用量調節の必要はないと考える、と申請者は説明している。

⁸⁶⁾ Bangchang KN et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 88: 220-222, 1994

⁸⁷⁾ Bhatia SC et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 31: 205-210, 1986

⁸⁸⁾ Kim YR et al, *Arch Pharm Res*, 27: 576-580, 2004

⁸⁹⁾ Kulkarni SP et al, *Indian J Pharmacol*, 45: 330-333, 2013

(5) 薬物動態学的相互作用の検討 (参考 5.4-57⁹⁰⁾、5.4-125⁹⁰⁾、5.4-155⁹¹⁾、5.4-156⁹²⁾、5.4-157⁹³⁾、5.4-158⁹⁴⁾、5.4-159⁹⁵⁾、5.4-160⁹⁶⁾)

プリマキンの薬物動態学的相互作用に関して、健康被験者又はマラリア患者におけるプリマキン及び他の薬剤の併用投与時の PK パラメータは表 9 及び表 10 のとおりである。

表 9 プリマキンの PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	プリマキンの用法・用量	例数	併用薬の用法・用量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
メフロキン	45mg 単回	9	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	45mg 単回	7	非併用 ^{a)}	233 [144–489]	—	19.4 [9.3–24.7]
			非併用 ^{b)}	271 [147–431]	—	24.8 [12.6–48.4]
			10mg/kg TID ^{c)}	295 [64–308]	—	21.3 [15.9–73.0]
クロロキン ^{d)}	30mg 単回	16	非併用	122 [50.1–215]	1,190 [566–2,310]	25.3 [13.0–53.0]
			600mg 単回	208 [109–424]	1,440 [953–2,650]	20.9 [11.3–31.5]
pyronaridine ^{d)} / artesunate ^{d)}	30mg 単回	15	非併用	139 [107–242]	1,180 [688–2,050]	25.4 [14.7–43.6]
			pyronaridine/ artesunate : 540/180mg 単回	192 [112–340]	1,470 [687–2,890]	20.4 [10.4–43.6]

中央値 [範囲]、TID : 1 日 3 回投与、— : 未報告、a) マラリア感染時、b) キニーネ非併用のマラリア回復期、c) キニーネ併用投与によるマラリア完全回復時、d) 国内未承認

表 10 併用薬の PK パラメータに及ぼすプリマキンの影響

薬物	併用薬の用法・用量	例数	プリマキンの用法・用量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
メフロキン	750mg 単回	8	非併用	1,161 ± 120	20.0 ± 3.8 µg·day/mL	0.48 ± 0.07 mL/min/kg
		8	45mg 単回	1,179 ± 153	20.2 ± 4.8 µg·day/mL	0.51 ± 0.11 mL/min/kg
artemether ^{a)}	300mg 単回	8	非併用 ^{b)}	411 [280, 555]	1,862 [1,032, 2,696]	51.7 [33.4, 96.8] mL/min/kg
		8	45mg 単回 ^{b)}	389 [290, 490]	1,617 [1,013, 2,528]	58.8 [35.4, 98.6] mL/min/kg
クロロキン ^{a)}	600mg 単回	16	非併用 ^{c)}	295 [110–496]	15,000 [10,600–24,500]	40.0 [24.5–56.5]
		16	30mg 単回 ^{c)}	290 [166–650]	16,000 [11,300–28,000]	37.6 [21.4–52.9]
pyronaridine ^{a)}	pyronaridine/ artesunate : 540/180mg 単回	15	非併用 ^{c)}	341 [226–571]	13,900 [11,100–24,000]	38.8 [22.5–48.5]
		15	30mg 単回 ^{c)}	366 [223–783]	13,500 [10,300–26,900]	39.9 [20.1–52.2]
artesunate ^{a)}	540/180mg 単回	15	非併用 ^{c)}	82.6 [34.2–340]	144 [59.7–206]	1,670 [1,170–4,020]
		15	30mg 単回 ^{c)}	119 [23.5–370]	143 [50.7–290]	1,680 [827–4,730]
トルブタミド	500mg ^{d)} 単回	6	非併用	—	—	0.24 ± 0.05 ^{e)} mL/min/kg
		6	45mg 単回	—	—	0.23 ± 0.03 ^{e)} mL/min/kg
アンチピリン	1.2g ^{d)} 単回	6	非併用	—	—	0.63 ± 0.12 ^{e)} mL/min/kg
		6	45mg 単回	—	—	0.38 ± 0.08 ^{e)} mL/min/kg

⁹⁰⁾ Pukrittayakamee S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 3354-3359, 2014

⁹¹⁾ Jittamala P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 59: 505-513, 2015

⁹²⁾ Karbwang J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 42: 559-560, 1992

⁹³⁾ Na-Bangchang K et al, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 25: 171-178, 2000

⁹⁴⁾ Back DJ et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 34: 157-163, 1988

⁹⁵⁾ Back DJ et al, *Contraception*, 30: 289-295, 1984

⁹⁶⁾ Back DJ, and Tjia JF, *Eur J Clin Pharmacol*, 32: 203-205, 1987

薬物	併用薬の用法・用量	例数	プリマキンの用法・用量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール/ レボノルゲストレル： 30/150µg 単回	6	非併用	—	929 ± 188	14.9 ± 2.9
		6	45mg 単回	—	985 ± 223	13.3 ± 2.7
レボノルゲストレル	30/150µg 単回	6	非併用	—	22.4 ± 6.5	7.3 ± 2.7
		6	45mg 単回	—	29.7 ± 10.3	5.5 ± 1.5
アセトアミノフェン	1,000mg 単回	6	非併用	—	—	386 ± 61 ^{e)} mL/min
		6	45mg 単回	—	—	352 ± 76 ^{e)} mL/min

平均値 ± 標準偏差、—：未報告、a) 国内未承認、b) 中央値 [95%信頼区間]、c) 中央値 [範囲]、d) sulphaphenazole 500mg 1日2回投与と併用投与、e) CL

<審査の概略>

(1) PK プロファイルの民族差について

機構は、プリマキンの PK プロファイルの民族差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

タイ人健康成人 11 例 (G6PD 正常者 6 例、欠損者 5 例) 及び白人健康成人 6 例を対象にプリマキン 45mg を単回投与したとき、タイ人と白人の間で PK に顕著な差異は認められなかった。また、男性健康成人にプリマキン 15、30、及び 45mg を単回経口投与したときの各用量での PK を、アジア人と白人で比較した結果、いずれの用量においても顕著な差異は認められなかった (「<提出された資料の概略> (1) 健康被験者における検討、1) 成人」の項参照)。

一方、韓国人、タイ人及びインド人の三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの PK パラメータを比較した結果 (「<提出された資料の概略> (2) 患者における検討」の項参照)、タイ人とインド人では差異は認められなかったが、韓国人では、タイ人及びインド人と比較してプリマキンの C_{max} 及び AUC が高値を示した⁹⁷⁾。韓国人で C_{max} 及び AUC が高値を示した要因は不明であるものの、この報告以外にプリマキンの PK に民族差が認められるとの報告はない。また、プリマキンの代謝には主にヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 2D6 及びモノアミンオキシダーゼ (以下、「MAO」) -A が関与しているが、日本人で CYP2D6 の低活性の表現系を有する割合は、他のアジア人と同様に欧米人より低いこと及び MAO-A に関しては遺伝子多型が PK に影響を与えるとの報告はないことから、代謝の観点から、プリマキンの PK に民族差が生じる可能性は低いと考える。

以上より、プリマキンの PK プロファイルに明らかな民族差はないと考える。

機構は、同一試験でプリマキンの PK の民族差を検討したタイ人及び白人の健康被験者を対象とした文献報告では顕著な差異は認められていないこと、並びにプリマキンの代謝の観点から、プリマキンの PK プロファイルに明らかな民族差が生じる懸念は低いと考える。

(2) 薬物動態学的相互作用について

機構は、プリマキンと他の薬剤との併用投与時の薬物動態学的相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

⁹⁷⁾ 血漿中濃度の測定法は試験間で異なっていたものの、未変化体測定の特異性及び主代謝物との分離能に関して問題ないことが確認されており、民族差の検討において、この違いが影響するとは考えにくいと説明されている。

in vitro での検討では、プリマキンが臨床用量で CYP1A2 を阻害する可能性が示されたが（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (5) 薬物動態学的相互作用、1) 酵素阻害及び酵素誘導」の項参照)、ヒトでの検討では、プリマキンの併用投与により、CYP1A2 の基質である Pyronaridine (国内未承認) 及びアセトアミノフェンを含め、CYP 分子種の基質となる薬物の PK に変化は認められなかった（「＜提出された資料の概略＞ (5) 薬物動態学的相互作用の検討」の項参照）。

また、*in vitro* での検討から、プリマキンは、CYP1A2、2C19、2D6、3A4 及び MAO-A により代謝される可能性が示された（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 代謝、3) *in vitro* 代謝」の項参照）。しかしながら、プリマキン及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用に関する臨床試験成績から、CYP2D6 の阻害作用を有するクロロキン (国内未承認)⁹⁸⁾ 又は CYP1A2、2D6 及び 3A4 の阻害作用を有する pyronaridine/artesunate (国内未承認)⁹⁹⁾ との併用投与による、プリマキンの PK への影響は、ほとんど認められなかったことから（「＜提出された資料の概略＞ (5) 薬物動態学的相互作用の検討」の項参照）、CYP に関連した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えた。MAO-A の阻害作用を有する薬剤との相互作用試験を実施していないため、MAO-A に関与した薬物動態学的相互作用の可能性については不明である。なお、他の抗マラリア薬との併用において、プリマキンの PK に変動が生じる可能性は低いと考えた（「＜提出された資料の概略＞ (5) 薬物動態学的相互作用の検討」の項参照）。

タンパク結合を介した相互作用の可能性について、プリマキンは血漿中では主に α 1-酸性糖タンパクに結合することが示唆されているが（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 分布、1) タンパク結合及び血球移行性」の項参照）、健康成人にプリマキン 30mg を単回経口投与したときの C_{max} (93~135ng/mL) は、モル比換算で α 1-酸性糖タンパクの約 1/200 以下であることから、他の薬剤との併用時に血漿タンパク結合の置換を引き起こす可能性は低く、タンパク結合を介した相互作用が生じる可能性は低いと考える。

以上より、プリマキンが、他の薬剤との併用において、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考える。

機構は、プリマキンの臨床用量で他の薬剤と薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能と考える。

(3) QT 間隔延長リスクについて

機構は、プリマキンの QT 間隔延長リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床での検討において、プリマキンにより hERG 電流阻害、ナトリウムイオン電流の抑制が認められているものの、外国人健康成人にプリマキン 30mg を単回経口投与したときの暴露量 (C_{max}) から、臨床使用時にプリマキンが伝導系に影響を及ぼす可能性は低いと考える（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 安全性薬理試験」の項参照）。

アジア人健康成人 16 例にプリマキン又はクロロキン (国内未承認) 単独投与及びプリマキンとクロロキンの併用投与時の Fridericia 補正による QTc 変化の中央値 (範囲) は、それぞれ 1.42 (-2.85~5.31)、6.32 (-1.45~12.3) 及び 5.58 (1.74~11.4) ms であり、プリマキン単独投与では QTc に変化は

⁹⁸⁾ Adedoyin A et al, *Br J clin Pharmacol*, 46: 215-219, 1998

⁹⁹⁾ Jittama P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 59: 505-513, 2015

認められず、クロロキン単独投与では僅かに延長し、プリマキンとクロロキンとの併用投与時にプリマキンによる影響は認められていない¹⁰⁰⁾。マラリア治療薬を投与された三日熱マラリア患者 11/329 例 [プリマキンとクロロキンの併用投与 4 例、クロロキンと Tafenoquine (国内未承認) の併用投与 5 例、クロロキン単独投与 2 例] に QT 間隔延長が認められている¹⁰¹⁾。PBRER/PSUR では、他の抗マラリア薬と併用投与された症例において、表 11 のとおり、重篤な副作用として、心電図 QT 間隔延長が 4 件報告されている。

表 11 QT 間隔延長が報告された患者 (2013 年 4 月から 2014 年 4 月まで)

年齢/性別	プリマキン用量	併用薬	QTc (ms)			随伴症状
			ベースライン	最大	治療終了後	
48 歳/不明	15mg 14 日間	クロロキン	不明	480	不明	不明
34 歳/男性	30mg 14 日間	DHA-PQP	不明	485	386	なし
30 歳/男性	30mg 14 日間	DHA-PQP	355	422	398	脱力
45 歳/男性	45mg 14 日間	DHA-PQP	不明	457	410	なし

DHA-PQP : PiperaquineTetraphosphate/Dihydroartemisinin

成書^{102, 103)} では、プリマキン投与により不整脈がまれに報告されると記載されており、公表文献では、クロロキンとプリマキンの併用で QT 間隔延長が発現する可能性が指摘されている¹⁰⁴⁾。

以上より、非臨床では、臨床使用時にプリマキンが伝導系に影響を及ぼす可能性は低く、臨床においてもプリマキン単独投与による QT 間隔延長に関する報告はない。ただし、QT 間隔を延長させる可能性のある他の抗マラリア薬との併用投与時の情報ではあるものの、重篤な QT 間隔延長が報告されており、プリマキン投与による QT 間隔延長リスクは否定できないことから、添付文書において QT 間隔延長リスクに関する注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床では、臨床使用時にプリマキンが QT 間隔に影響を及ぼす可能性は低く、臨床においてもプリマキン単独投与による QT 間隔延長に関する報告はないことから、プリマキン投与による QT 間隔延長が生じる可能性は低い。ただし、他の薬剤との併用投与時における報告から、プリマキン投与による QT 間隔延長リスクは否定できないとの申請者の説明も理解できることから、添付文書等において QT 間隔延長に関する注意喚起を行うことは、受入れ可能である。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、国内外の診療ガイドライン及び成書、国内外の公表文献¹⁰⁵⁾ が提出された。

(1) 国内外の診療ガイドライン及び成書

国内外の診療ガイドライン及び成書における記載の概要は、表 12 のとおりであった。

¹⁰⁰⁾ Pukrittayakamee S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 3354-3359, 2014

¹⁰¹⁾ Llanos-Cuentas A et al, *Lancet*, 383: 1049-1058, 2014

¹⁰²⁾ *Martindale: The Complete Drug Reference 38th edition*, p.661, 2014

¹⁰³⁾ *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th edition*, 1409-1410, 2011

¹⁰⁴⁾ Pukrittayakamee S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 3354-3359, 2014, Llanos-Cuentas A et al, *Lancet*, 383: 1049-1058, 2014

¹⁰⁵⁾ 海外の総説及びメタアナリシスを含む臨床試験・臨床研究論文は、PubMed より、primaquine, malaria, chloroquine, relapse, P. vivax or P. ovale をキーワードとして 2015 年 2 月 3 日に文献が検索された。また、国内の総説及びメタアナリシスを含む臨床試験・臨床研究論文は、医学中央雑誌のデータベースより、プリマキン、マラリア、再発、三日熱マラリア又は卵形マラリアをキーワードとして 2015 年 2 月 3 日に文献が検索された。

表 12 国内外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	記載の概要
国内	
寄生虫薬物治療の手引き-2014-改訂第 8.2 版 熱帯病治療薬研究班	三日熱/卵形マラリアにおける根治療法 成人：プリマキン 15mg を 1 日 1 回食後に 14 日間投与。 三日熱マラリアにおいては、プリマキン 30mg/日の投与を推奨。 急性期の発熱発作が消失次第、速やかにプリマキン投与を開始する。 G6PD 欠損症患者は禁忌のため、投与前に G6PD 活性を測定することが望ましい（日本人における G6PD 欠損症患者の割合は約 0.1%）。軽度から中等度の G6PD 活性低下が認められる場合は、慎重投与が可能な場合がある。
内科学書 改訂第 8 版 Vol.2, 2013	再発型マラリアの根治療法 三日熱/卵形マラリアには再発予防のため、発熱発作の治療終了後にプリマキン 15mg を 1 日 1 回 14 日間投与する。
戸田新細菌学 改訂 34 版, 2013	三日熱/卵形マラリアのヒブノゾイト形成には、プリマキン 0.25mg/kg/日、1 分服、14 日間投与。 G6PD 欠損症の症例は溶血を起こすため禁忌。
海外	
WHO, GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA Third edition, 2015	三日熱/卵形マラリアの根治療法 成人及び小児（妊娠女性、生後 6 カ月未満の小児及び生後 6 カ月未満の小児に授乳している母親並びに G6PD 欠損の有無が不明な生後 6 カ月超の小児に授乳している母親、G6PD 欠損症患者を除く）に対して、通常、プリマキン 0.25mg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与。オセアニア及び東アジアでの熱帯性で再発頻度の高い三日熱マラリアでは、0.5mg/kg/日（最大 30mg/日）を 1 日 1 回 14 日間投与。 G6PD の状態が不明で検査が実施できない場合、投与の是非は、ベネフィット・リスクによって判断する。
TREATMENT GUIDELINES/Treatment of Malaria(Guidelines For Clinicians), 2013 CDC	三日熱マラリア及び卵形マラリアのヒブノゾイト殺滅 プリマキン 30mg を 1 日 1 回 14 日間投与。
UK malaria treatment guidelines, Advisory Committee on Malaria prevention in UK Travellers, 2007	三日熱マラリアの再発予防 成人：プリマキン 30mg を 1 日 1 回 14 日間投与。 小児：プリマキン 0.5mg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与。 卵形マラリアの再発予防 成人：プリマキン 15mg を 1 日 1 回 14 日間投与。 小児：プリマキン 0.25mg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与。
Guidelines for Malaria, 6 th ed., Northern Territory Department of Health Centre for Disease Control, 2012 Australia	三日熱/卵形マラリアのヒブノゾイト殺滅 G6PD が正常である者に、14 日間投与する。三日熱マラリアには、プリマキン 0.5mg/kg/日が必要。 根治療法開始前に G6PD 欠損症を除外するための血液検査を実施すべき。 副作用は、溶血、メトヘモグロビン血症、嘔吐等。消化管の副作用を避けるために、食事とともに内服。
Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria 2014, Public Health Agency of Canada	三日熱/卵形マラリアの根治療法 三日熱/卵形マラリアの急性期治療後に投与開始する。プリマキンに対する耐性化により、オセアニア及び東南アジアでは下記が推奨用量。 成人：プリマキン 30mg/日 14 日間 小児：プリマキン 0.5mg/kg/日 14 日間 発現する副作用は、胃腸障害（腹痛及び嘔気）、並びに G6PD 欠損症患者における溶血及びメトヘモグロビン血症。 プリマキンは妊娠女性及び重度の G6PD 欠損症には禁忌であり、投与に当たっては、G6PD 欠損症検査を必要とする。 G6PD 正常の小児及び成人に、0.5mg/kg/日を連日投与したときの血中のメトヘモグロビン割合は平均 5.8%であった（毒性発現と関連する血中メトヘモグロビン割合は 10%超）。黄疸、皮膚色や尿色の異常等が認められた場合には直ちに医師に伝えること。
Mandell, Douglas, and Benett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Eight Edition Volume 2, 2014	三日熱/卵形マラリアの再発予防 マラリア流行地域を去った後に、以下の用量を投与。 成人：プリマキン 30mg/日 14 日間 小児：プリマキン 0.5mg/kg/日（最大 30mg/日）14 日間 G6PD 欠損の検査を行い、酵素活性が正常な場合のみ投与すること。妊娠女性及び授乳中の女性には投与しないこと。
Manson's Tropical Diseases TWENTY-THIRD EDITION, 2014	三日熱/卵形マラリアの根治療法 G6PD 欠損症のスクリーニング実施後、プリマキン 0.25（卵形マラリア）～0.5（三日熱マラリア）mg/kg（成人用量：15～30mg）1 日 1 回 14 日間。

(2) 国内外の公表文献

海外の総説及びメタアナリシス 2 報（表 13）、並びに国内外の臨床研究 13 報（表 14）が提出された。

表 13 総説及びメタアナリシス

著者	論文タイトル/掲載誌、概要
Galappaththy GNL, et al.	Primaquine for preventing relapse in people with <i>Plasmodium vivax</i> malaria treated with chloroquine. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue10. art. No.:CD004389 15 試験（成人及び小児計 4,377 例）を用いて、15mg/日 14 日間を含む複数の投与方法（3、5 又は 7 日間投与。以下、短期治療）の三日熱マラリアの再発に対する有効性が比較検討された。全ての試験において、赤血球期の治療薬としてクロロキンが投与された。4 試験の検討において、再発リスクは短期治療と比較して、15mg/日 14 日間投与で低かった。別の 4 試験（2,213 例）において、5 日間投与の有効性（6～15 カ月間の再発）は、プラセボ投与又は無治療と同程度であった。重篤な有害事象は報告されなかった。
Baird JK, et al.	Primaquine Therapy for Malaria. <i>Clin Infect Dis</i> , 39: 1336-1345, 2004 15mg/日 14 日間は有効でないことがあるため、三日熱マラリア又は卵形マラリアに対しては、30mg/日 14 日間（乳児又は体重 70kg 超の患者：0.5mg/kg/日 14 日間）が投与されるべきである。 食事とともに内服することで消化器系の忍容性が改善する。プリマキン誘発性のメトヘモグロビン血症は軽度で回復性がある。 G6PD の状況が不明な場合及び妊娠中は投与すべきではない。 三日熱マラリアに対しては、22.5mg 以上（30mg が望ましい）/日 14 日間投与、又は 8 週間に総投与量 315mg 以上を投与すべきである。体重 80kg 超は 15mg/日 14 日間投与では再発のハイリスクであるとの報告がある。 70kg 超の患者には最低 0.5mg/kg/日を投与すべきである。
Recht J, et al.	SAFETY OF 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES, WHO, 2014 赤血球期の殺シズント薬と併用して、三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治療法に使用する。プリマキン耐性の三日熱マラリアの地域（東南アジア及びオセアニア）では 15mg/日 14 日間ではなく、0.5mg/kg/日（30mg）14 日間で推奨する。 プリマキンとの因果関係が疑われる副作用は、報告数 1,429 報、事象数 4,560 件で、死亡 2 例が確認されているものの、このうち 1 例は HIV/AIDS の可能性のある肺炎の症例であった。 また、過去 60 年間に把握された、プリマキン投与に関与したとされる死亡は 14 例であったが、多くが G6PD 欠損症例の溶血によるものであった。 また、臨床研究等の検討から推定された安全性については、以下のとおり。 ・ G6PD 欠損症例において、重度の有害事象の発現割合は 11.2%（27/241 例） ・ 重度の有害事象の 12%は過量投与によるものと考えられ、小児に多く認められた。 ・ 重度の有害事象の発現頻度は、15 又は 30mg の連日投与で 2.9/100 万人、単回あるいは週 1 回投与で 13.3/100 万人であった。連日投与後に報告された全ての重度の有害事象の 61.5%は溶血で、発現頻度は 1.8/100 万人であった。 ・ プリマキンの投与量別の安全性について、重度の有害事象の発現割合は、15 又は 30mg の連日投与例で 0.26%、単回又は週 1 回投与（30、40 又は 45mg）で 0.42%であり、全て急性の重度の溶血であった。 ・ プリマキンの治療量では、心毒性のエビデンスは認められない。

表 14 国内外の公表文献

文献	著者	論文タイトル/掲載誌
F1	Gogtay NJ, et al.	Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in <i>Plasmodium vivax</i> infections. <i>Ann Trop Med Parasitol</i> , 93: 809-812, 1999
F2	Rajgor DD, et al.	Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Mumbai, India. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> , 97: 438-440, 2003
F3	Rowland M, et al.	Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> , 93: 641-643, 1999
F4	Villalobos-Salcedo JM, et al.	In-vivo sensitivity of <i>Plasmodium vivax</i> isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. <i>Ann Trop Med Parasitol</i> , 94: 749-758, 2000
F5	Alvarez G, et al.	Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Colombia. <i>Am J Trop Med Hyg</i> , 75: 605-609, 2006
F6	Carmona-Fonseca, et al.	Prevention of <i>Plasmodium vivax</i> malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. <i>Acta Trop</i> , 112: 188-192, 2009
F7	Leslie T, et al.	Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria—a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> , 98: 168-173, 2004
F8	Leslie T, et al.	A Randomized Trial of an Eight-Week, Once Weekly Primaquine Regimen to Prevent Relapse of <i>Plasmodium Vivax</i> in Northwest Frontier Province, Pakistan. <i>PLoS ONE</i> , 3: e2861, 2008
F9	Krudsod S, et al.	High-dose primaquine regimens against Relapse of <i>Plasmodium vivax</i> Malaria. <i>Am J Trop Med Hyg</i> , 78: 736-740, 2008
J1	Shimizu S, et al.	Optimal primaquine use for radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium ovale</i> malaria in Japanese travelers- a retrospective analysis. <i>Travel Med Infect Dis</i> , 13: 235-240, 2015
J2	小林ら	日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験. <i>感染症誌</i> , 87: 22-26, 2013
J3	Miura T, et al.	CLINICAL CHARACTERISTICS OF IMPORTED MALARIA IN JAPAN: ANALYSIS AT A REFERRAL HOSPITAL. <i>Am J Trop Med Hyg</i> , 73: 599-603, 2005
J4	水野ら	本邦における小児マラリアの概況—過去 20 年間の輸入症例における検討—. <i>感染症誌</i> , 74: 694-698, 2000

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

三日熱マラリア及び卵形マラリアは、それぞれ *P. vivax* 及び *P. ovale* の感染により発症するが、これらの原虫は、肝臓内においてヒプノゾイトとよばれる発育ステージの存在が知られている¹⁰⁶⁾ (図 1)。ヒプノゾイトは肝臓内に残存しうるため、ヒプノゾイト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～数カ月、時には 1 年以上が経過してから再発することがある¹⁰⁷⁾。三日熱マラリアのヒプノゾイトに対する抗マラリア薬の投与を行わなかった場合の再発率は、東南アジアで 50～60%、インドネシアで約 30%、インド亜大陸で 15～20%と報告されている¹⁰⁸⁾。このため、抗マラリア薬による末梢血液中の原虫及び肝臓内のヒプノゾイト殺滅が三日熱マラリアと卵形マラリアの治療目標とされている¹⁰⁸⁾。本邦では、抗マラリア薬として、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剤が使用されているが、これらの薬剤は末梢血液中の原虫に対する抗マラリア薬として使用されるものであり、ヒプノゾイトを殺滅することはできない。国内外の診療ガイドライン及び成書 (表 12) において、ヒプノゾイトに活性を示す薬剤としてプリマキンが記載されている。

本剤は、1952 年の米国での承認以降、60 年以上海外で製造販売されているが、国内においても使用実績があり (表 14)、三日熱マラリア及び卵形マラリアのヒプノゾイトに対する治療薬として確立されており、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制を目的とした治療薬の第一選択薬となっている。

機構は、以下のように考える。

三日熱マラリア及び卵形マラリアのヒプノゾイトの殺滅を目的とした治療薬は国内で未承認であり、本剤の医療上の必要性がある。また、プリマキンリン酸塩 (以下、「本薬」) はマラリア原虫のヒプノゾイトに対する活性が期待できること (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略>本薬の抗マラリア原虫活性並びにマラリア原虫に対する耐性化及びその耐性機序について」の項参照)、本剤は国内外において使用実態があること、並びに国内外の診療ガイドライン、成書等において三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制を目的とした治療薬として記載されていることを踏まえると、本剤が国内初の三日熱マラリア及び卵形マラリアのヒプノゾイトに対する治療薬となりうる。

(2) 審査方針について

機構は、国内ではマラリア患者はまれなこと、本剤の臨床的位置付け (「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照)、プリマキンの PK プロファイルに明らかな民族差が生じる懸念は低いと考えること (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) PK プロファイルの民族差について」の項参照) 等を踏まえると、ヒプノゾイトに対する本剤の三日熱マラリア及び卵形マラリアに対する有効性、安全性等について、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献等に基づき、評価することは可能と判断した。

¹⁰⁶⁾ Bassat Q, *PLoS Negl Trop Dis*, 5: e1325, 2011

¹⁰⁷⁾ 熱帯病治療薬研究班, *寄生虫薬物治療の手引き-2014-改訂第 8.2 版*

¹⁰⁸⁾ WHO, *Guidelines for the treatment of malaria Second edition*. 47-53, 2010

(3) 有効性について

申請者は、提出された公表文献の結果（表 15）から、本剤の有効性について、以下のように説明している。

三日熱マラリア患者における再発率は、プリマキン未投与群で 9.2～52%、プラセボ群で 31.0～40.6% であり、プリマキン投与時は、これらの再発率と比較して低下傾向が認められており、三日熱マラリアの再発に対する本剤の有効性は示されていると考える。卵形マラリアに関する情報は限られているものの、国内臨床研究（表 15, J1, J2 及び J4）より、卵形マラリアの再発は認められていないことから、卵形マラリアの再発に対する本剤の有効性は示されていると考える。

表 15 公表文献の概要（有効性）

文献	対象患者	投与群（例数）及びプリマキンの用法・用量	再発/再発現 ^{a)}
F1	三日熱マラリア患者 （クロロキン投与後）	Group A (83) : 未投与 Group B (80) : 15mg/日 5 日間投与 Group C (81) : 15mg/日 14 日間投与	<再発 (6 カ月間追跡)> Group A : 11.7% (7/60 例) Group B : 26.7% (16/62 例) Group C : 0% (0/63 例)
F2	16 歳超の三日熱マラリア患者 （クロロキン投与後）	未投与群 (142) : 未投与 14 日間投与群 (131) : 15mg/日 14 日間投与	<再発 (6 カ月間追跡)> 未投与群 : 9.2% (13/142 例) 14 日間投与群 : 4.6% (6/131 例)
F3	3 歳以上の三日熱マラリア患者 （クロロキン投与後）	試験 1 未投与群 (250) : 未投与 5 日間投与群 (250) : 0.25mg/kg 5 日間投与 試験 2 未投与群 (100) : 未投与 14 日間投与群 (100) : 0.25mg/kg 14 日間投与	<再発 (1 年間追跡)> 試験 1 1 回目の再発 : 未投与群 : 52% (129/250 例) 5 日間投与群 : 51% (128/250 例) 2 回目の再発 : 未投与群 : 23% (58/250 例) 5 日間投与群 : 21% (52/250 例) 試験 2 1 回目の再発 : 未投与群 : 49% (49/100 例) 14 日間投与群 : 32% (32/100 例) 2 回目の再発 : 未投与群 : 25% (例数記載なし) 14 日間投与群 : 2% (例数記載なし)
F4	12 歳超の三日熱マラリア患者 （標準投与群はクロロキン投与後、短期投与群はクロロキン併用投与）	標準投与群 (39) : 0.25mg/kg 14 日間投与 短期投与群 (40) : 1 日目 0.75mg/kg、2～4 日目 0.5mg/kg、5 日目 0.25mg/kg 投与	<再発現 (90 日間追跡)> 標準投与群 : 6.5% (2/31 例) 短期投与群 : 27% (8/30 例)
F5	15 歳以上の三日熱マラリア患者 （クロロキン投与後）	Group 1 (71) : 15mg/日 3 日間投与 Group 2 (71) : 15mg/日 7 日間投与 Group 3 (68) : 15mg/日 14 日間投与	<再発 (6 カ月間追跡)> Group 1 : 45.1% (32/71 例) Group 2 : 36.6% (26/71 例) Group 3 : 17.6% (12/68 例)
F6	2 歳超の三日熱マラリア患者 （クロロキン併用投与）	STD-14 群 (68) : 0.25mg/kg/日 14 日間投与* STD-3 群 (65) : 1.17mg/kg/日 3 日間投与* 71% STD-3 群 (28) : 0.83mg/kg/日 3 日間投与** 50% STD-3 群 (27) : 0.58mg/kg/日 3 日間投与*** * : 総投与量 3.5mg/kg、** : 総投与量 2.5mg/kg、*** : 総投与量 1.75mg/kg	<再発 (120 日間追跡)> STD-14 群 : 14.7% (10/68 例) STD-3 群 : 56.9% (37/65 例) 71% STD-3 群 : 53.6% (15/28 例) 50% STD-3 群 : 48.1% (13/27 例)
F7	3 歳以上の三日熱マラリア患者 （クロロキン投与後）	プラセボ群 (212) : プラセボ 管理下*投与群 (210) : 0.25mg/kg/日 14 日間投与 非管理下投与群 (173) : 0.25mg/kg/日 14 日間投与 * : 内服は第三者の観察下で行われた。	<再発 (9 カ月間追跡)> プラセボ群 : 40.6% (86/212 例) 管理下投与群 : 19.0% (40/210 例) 非管理下投与群 : 19.7% (34/173 例)
F8	3 歳以上の三日熱マラリア患者 （クロロキン併用投与）	プラセボ群 (71) : プラセボが週 1 回 8 週間 14 日間投与群 (55) : 0.5mg/kg/日 14 日間投与 8 週間投与群 (74) : 0.75mg/kg/週 8 週間投与	<再発 (11 カ月追跡)> プラセボ群 : 31.0% (22/71 例) 14 日間投与群 : 1.8% (1/55 例) 8 週間投与群 : 5.1% (4/74 例)

文献	対象患者	投与群 (例数) 及びプリマキンの用法・用量	再発/再発現 ^{a)}												
F9	12～60歳の三日熱マラリア患者 (artesunate 投与後)	Group 1 (68) : 30mg/日 5日間投与 Group 2 (69) : 30mg/日 7日間投与 Group 3 (66) : 30mg/日 9日間投与 Group 4 (64) : 30mg/日 11日間投与 Group 5 (66) : 30mg/日 14日間投与 Group 6 (66) : 30mg/回 1日2回 (60mg/日) 7日間投与	<再発 (28日間追跡)> Group 1 : 15% (9/60例) Group 2 : 11% (6/57例) Group 3 : 4% (2/56例) Group 4 : 0% (0/48例) Group 5 : 0% (0/52例) Group 6 : 4% (2/49例)												
J1	三日熱マラリア及び卵形マラリア患者	三日熱マラリア患者 75例 (うち小児 3例) 及び卵形マラリア患者 19例のプリマキン投与量と再発の有無について後向きに評価。 プリマキン投与量 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>三日熱マラリア</th> <th>卵形マラリア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15mg/日 14日間</td> <td>34/75例</td> <td>14/19例</td> </tr> <tr> <td>30mg/日 14日間</td> <td>33/75例</td> <td>4/19例</td> </tr> <tr> <td>その他/不明</td> <td>8/75例</td> <td>1/19例</td> </tr> </tbody> </table>		三日熱マラリア	卵形マラリア	15mg/日 14日間	34/75例	14/19例	30mg/日 14日間	33/75例	4/19例	その他/不明	8/75例	1/19例	<再発 (最低1年間追跡)> 三日熱マラリア : 6.7% (5/75例) 卵形マラリア : 0% (0/19例) <総プリマキン投与量> 初回投与終了後再発なし : 56例 (2.6～10.5mg/kg) 初回投与終了後再発あり : 4例 (2.6～3.3mg/kg) 再発5例について : 初回投与量は4例が15mg/日14日間、 1例が15mg/日10日間であった。 2回目治療について、3例で30mg/日14日間を投与し、以降再発なし。1例で15mg/日14日間、1例で15mg/日24日間を投与し、1例で再発あり。
	三日熱マラリア	卵形マラリア													
15mg/日 14日間	34/75例	14/19例													
30mg/日 14日間	33/75例	4/19例													
その他/不明	8/75例	1/19例													
J2	根治療法が施行された、三日熱及び卵形マラリアの20歳以上の患者	三日熱マラリア患者 13例及び卵形マラリア患者 5例のプリマキン投与量と再発の有無について後向きに評価。 プリマキン投与量 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>三日熱マラリア</th> <th>卵形マラリア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15mg/日 14日間</td> <td>4/13例*</td> <td>5/5例</td> </tr> <tr> <td>30mg/日 14日間</td> <td>10/13例*</td> <td>0例</td> </tr> </tbody> </table> * : 再発例1例が各用量に1例ずつ含まれる。		三日熱マラリア	卵形マラリア	15mg/日 14日間	4/13例*	5/5例	30mg/日 14日間	10/13例*	0例	<再発 (6カ月間以上追跡)> 三日熱マラリア : 7.7% (1/13例) 卵形マラリア : 0% (0/5例)			
	三日熱マラリア	卵形マラリア													
15mg/日 14日間	4/13例*	5/5例													
30mg/日 14日間	10/13例*	0例													
J3	三日熱及び卵形マラリア患者	輸入マラリア症例について後向きに評価。 調査対象 : 170例 (三日熱マラリア 55例のうち日本人 38例、卵形マラリア 14例のうち日本人 11例)	<再発> 三日熱マラリアの日本人でプリマキンを処方された者 : 36/38例のうち再発 22.2% [8/36例、1例 (9日投与)を除き、いずれも投与量は15mg/日14日間]												
J4	15歳以下の三日熱及び卵形マラリア患者	過去20年間のマラリア発生状況に関するアンケート調査から小児症例を抽出。 調査対象 : 15歳以下の小児マラリア患者 44例 (うち日本国籍 14例) 44例中三日熱マラリア 21例 (うち日本国籍 5例)、卵形マラリア 2例 (いずれも日本国籍) プリマキン投与量の記載なし	<再発> 三日熱マラリア 2例で再発 それ以外は治癒												

a) プリマキン投与後の三日熱マラリア症状の発現に関して、「再発」と「新たな感染 (再感染)」を区別されている場合は「再発現」、区別されていない場合は「再発」と表記。

また、外国人小児の年齢別の有効性について、プリマキン 0.25mg/kg/日 14日間及び 0.5mg/kg/日 14日間投与時の再発抑制効果は、表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 三日熱マラリアの再発 (表 15, F7, 0.25mg/kg/日 14日間)

年齢 (歳)	プラセボ群	管理投与群 ^{a)}	非管理投与群
3～5	37 (50.7)	17 (27.9)	15 (31.9)
6～10	29 (42.0)	12 (18.2)	12 (19.0)
11～15	10 (33.3)	5 (17.2)	2 (10.0)
>15	10 (25.0)	6 (11.1)	5 (11.6)

例数 (%)

a) 内服は第三者の観察下で行われた。

表 17 三日熱マラリアの再発 (表 15, F8, 0.5mg/kg/日 14日間)

年齢 (歳)	プラセボ群	14日間投与群
3～10	15/46 (32.6)	1/30 (3.3)
11～20	7/20 (35.0)	0/19 (0)
>20	0/5 (0)	0/6 (0)

例数 (%)

日本人小児（表 15, J1）では、15 歳未満の三日熱マラリア患者 3 例 [プリマキン投与量は、7.5mg/日 14 日間（7 歳：約 0.3mg/kg/日）、30mg/日 14 日間（13 歳：0.5mg/kg/日）、不明（11 歳）] において、いずれも再発は認められていない。

機構は、以下のように考える。

成人及び小児の三日熱マラリアに対して、プリマキンの再発抑制効果が確認されている。卵形マラリアについては、公表文献における情報は限られているものの、再発抑制効果が認められていることから、本剤の有効性は期待できる。

ただし、日本人患者に対する本剤投与時の情報は限定的であることから、本剤の有効性について、製造販売後において情報収集し、得られた情報については速やかに医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(4) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の検討を行った結果、本剤投与時は、適切に血液障害（ヘモグロビン減少、溶血性貧血等）に関するモニタリングを実施し、安全性に留意する必要があると判断した。また、小児については、リスク・ベネフィットを踏まえて投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には観察を十分に行うよう注意喚起が必要と判断した。

以上の対応が、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行われることを前提として、本剤の安全性については管理可能と考える。

ただし、日本人患者に対する投与経験は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。

国内外の公表文献におけるプリマキンの安全性は、表 18 のとおりであった。胃腸障害（腹痛、嘔気等）、皮膚障害（発疹）、神経系・神経学的障害（回転性めまい）、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。また、海外の総説及びメタアナリシス（表 13）からも、安全性に特段の問題はないと考える。

表 18 公表文献（臨床研究）における安全性

文献	安全性情報
F1	副作用は悪心、発疹（いずれも軽度）で、忍容性は良好であった。
F3	溶血が認められた患者はなかった。
F4	副作用で最も頻度が高かったのは、頭痛、回転性めまい、腹痛及び悪心であり、回復性が認められた。
F6	1日最高用量（1.17mg/kg/日）での忍容性は良好であった。
F7	副作用なし。
F8	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。
F9	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、悪心、及び下痢各 1 例（1.5%）であった。
J1	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。
J2	副作用なし。

小児における安全性については、表 19 の公表文献¹⁰⁹⁾ のとおりであり、1～10 歳の小児へのプリマキン 0.5mg/kg/日 14 日間の投与において、胃腸障害に関連する有害事象は認められたものの、ヘモグロビン値の変動は特に認められず、安全性に特段の問題はないものとする。

表 19 小児における安全性

対象患者	群（例数）/調査例数及びプリマキンの用法・用量	安全性情報
1～10 歳小児 （熱帯熱及び三日熱マラリアの高侵淫地域）	<5～10 歳コホート> クロロキン及びプリマキン（0.5mg/kg/日 14 日間）群（252） クロロキン及びプラセボ群（259） <1～5 歳コホート> artesunate 及びプリマキン（0.5mg/kg/日 14 日間）群（141） artesunate 群（145） コントロール群（147）	いずれのコホートにおいても、忍容性に問題がなく、治療が中止された症例はなかった。いずれのコホートにおいても、プリマキン投与時の忍容性は良好であった。 <5～10 歳コホート> 追跡期間（14 日間）における有害事象の発現割合は、群間で差がなかった。ヘモグロビン値の低下傾向が両群共に認められたが、低下傾向は同様であった。 <1～5 歳コホート> artesunate 及びプリマキン群では、5～10 歳コホートのクロロキン及びプリマキン群よりも追跡期間（14 日間）における胃痛の発現割合が高かった（それぞれ 0.4 及び 4.3%）。 投与開始 3 日目までヘモグロビンレベルに変化はなかった。

ただし、4 歳未満の小児への使用経験が国内外において限られており、特に 1 歳未満の小児への使用経験は非常に限られている。また、海外の診療ガイドライン及び成書においても、プリマキンの投与は、1 歳以下の小児¹¹⁰⁾ 又は 4 歳以下の小児¹⁰⁸⁾ には推奨されていない。

しかしながら、低年齢の小児においても、マラリア感染により、本剤の投与が必要とされる場合も想定されるため、小児の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者に対する本剤の投与に年齢下限を設けることは適切でないとする。

以上より、4 歳未満の小児への本剤投与中は、頻回に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要がある旨を添付文書において注意喚起する必要があるとする。また、1 歳未満の小児への投与に当たっては、リスク・ベネフィットを考慮し、投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があるとする。

機構は、以下のように考える。

成人における安全性については、胃腸障害、血液障害等の有害事象が認められているが、本剤の忍

¹⁰⁹⁾ Betuela I et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56: 2146-2149, 2012

¹¹⁰⁾ Dollery C, *Therapeutic drugs*. London, UK, Churchill Livingstone, 209-213, 1991

容性は良好である。小児における安全性については、小児における投与経験は限られているが、安全性に特段の問題はなく、また、低年齢の小児においてもマラリア感染により、本剤の投与が必要とされる場合も想定されることから、本剤投与中の適切な安全管理がなされることを前提に、本剤の投与に年齢制限を設けないことは受入れ可能である。したがって、1歳未満に限らず、小児への投与に際してリスク・ベネフィットを考慮することは重要であり、リスク・ベネフィットを踏まえて投与の可否が慎重に判断されるのであれば、低年齢の乳児に対して本剤を投与することは可能である。ただし、投与する場合には、血液検査等を行い、患者の観察を十分に行うよう添付文書等において注意喚起が必要である。

2) G6PD 欠損症患者に対する投与について

本剤を投与した場合、投与後に活性酸素による酸化ストレスが生じ、赤血球細胞膜が傷害される。G6PD は、赤血球膜の完全性を維持するために必要とされる酵素とされているため、特に G6PD 欠損症を有する患者では血液毒性（メトヘモグロビン血症、溶血等）を起こす可能性がある。

機構は、G6PD 欠損症患者に対する投与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人における G6PD 欠損症患者の割合は約 0.1%と報告されているものの¹⁰⁷⁾、本剤によって引き起こされる溶血性貧血の発現は安全性上の懸念となるものと考えている。国内外の診療ガイドラインでは、本剤の投与前に G6PD 活性を測定する必要があると記載されている（表 12）。

しかしながら、現在、本邦では G6PD 検査用の診断薬が承認されていないため、G6PD 欠損症及びその程度を診断することは困難である。このため、G6PD 欠損症と過去に診断されている患者に対して禁忌と規定し、本剤の溶血性貧血のリスクについて添付文書において注意喚起を行うとともに、G6PD 欠損症の有無を日常診療で確認する手段として、本人及び家族の病歴の調査等十分な問診を行う必要があると考える。また、これらの対応をとったとしても、G6PD 欠損症の患者に投与される可能性は否定できないことから、溶血のリスクに対しては十分な対策が必要である。

したがって、国内の医療現場においては、本剤を投与する患者には、投与前及び投与中はヘモグロビン値等の血液検査を行い、貧血の発現に注意することが適切である。本剤投与による溶血性貧血は、投与開始後 1 週間以内に認められることがあるので、頻回な血液検査、及び尿の暗色化の有無等の確認を行い、患者の状態を観察する旨、及び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旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の対応は受入れ可能であり、添付文書等において本剤投与前後における注意喚起を医療現場に適切に行い、本剤投与時は全ての患者を対象に適切なモニタリングを実施し、本剤の安全性に留意する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果である「三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法」の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬は、肝細胞中に残存するヒプノゾイトに対する活性を有している（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略>本薬の抗マラリア原虫活性並びにマラリア原虫に対する耐

性化及びその耐性機序について」の項参照)。また、表 12 のとおり、国内外の診療ガイドライン及び成書に、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療として本剤の投与が推奨されており、再発抑制効果が認められている。

以上より、本剤の効能・効果を「三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法」と設定することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与対象となる疾患は、三日熱マラリア及び卵形マラリアであり、効能・効果は「三日熱マラリア及び卵形マラリア」とすることが適切である。また、本剤は、メフロキン等の赤血球中のマラリア原虫を殺滅する抗マラリア薬ではなく、肝細胞中に残存するヒプノゾイトに対して使用される薬剤である旨を、添付文書等において注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(6) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下の検討を行った結果、本剤の用法・用量を下記のとおりとすることが適切と判断した。なお、本剤の投与開始時期については、添付文書等において適切に情報提供する必要があると考える。

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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 用法・用量について

申請用法・用量は、下記のとおりである。

通常、成人にはプリマキンとして 15mg を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。なお、再発例、感染地域、体重によりプリマキンとして 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 0.25mg/kg (最大 15mg) を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。なお、再発例、感染地域によりプリマキンとして 0.5mg/kg (最大 30mg) を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

① 成人の用法・用量について

海外の臨床研究 (表 14) では、プリマキン 15mg/日又は 30mg/日の 14 日間投与は、プリマキン未投与、プラセボ又は他の用法・用量と比較して、三日熱マラリアの再発を抑制した。また、表 12 のとおり、国内診療ガイドライン¹⁰⁷⁾において、成人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発に対して、

プリマキン 15mg/日の 14 日間投与が推奨され、三日熱マラリアに関しては、耐性株を考慮してプリマキン 30mg/日の投与が推奨されている。WHO ガイドライン¹⁰⁸⁾では、成人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発に対して、プリマキン 0.25mg/kg/日の 14 日間投与、又は東南アジアやオセアニアでの再発頻度の高い感染地域での三日熱マラリアの感染には、プリマキン 0.5mg/kg (最大 30mg) /日の 14 日間投与が推奨されている。

国内臨床研究 (表 14, J1) では、ほとんどの三日熱マラリアの再発症例は、体重当たりの総投与量が 3.5mg/kg を下回っていたと報告されている。体重 60kg の患者でのプリマキン 15mg/日 14 日間投与の体重当たりの総投与量は、3.5mg/kg に相当するため、体重 60kg 未満の三日熱マラリア患者では、プリマキン 15mg/日 14 日間 (体重当たりの総投与量が 3.5mg/kg 超) 投与で有効性が期待できるが、体重 60kg 以上の患者では、体重当たりの総投与量が 3.5mg/kg を超えるように、プリマキンの投与量を考慮する必要があると報告されている。

安全性について、プリマキンで懸念される溶血性貧血等の臨床的に重要な有害事象の報告はなく、30mg/日までの用量での忍容性は良好であった (「(4) 安全性について」の項参照)。

以上より、通常用量を 15mg/日とし、再発例、感染地域、体重により 30mg/日を投与することが適切と考える。

② 小児の用法・用量について

小児の三日熱マラリア患者を含む臨床試験では、プリマキン 0.25mg/kg/日の 14 日間投与 (表 16) 及び 0.5mg/kg/日の 14 日間投与 (表 17) により、小児の三日熱マラリア患者の再発を抑制した。安全性では、G6PD 欠損症で一過性のヘモグロビンの減少が 1 例で報告されたものの (表 18)、0.5mg/kg/日の 14 日間投与によって臨床的に重要と考えられる有害事象の報告はなかった (表 19)。

以上より、通常用量を 0.25mg/kg/日 (最大 15mg/日) とし、成人と同様に、再発例、感染地域により、0.5mg/kg/日 (最大 30mg/日) を投与することが適切と考える。なお、本剤はプリマキンとして 15mg を含有する錠剤であり、小児に対する用法・用量は体重換算で設定していることから、散剤、ドライシロップ等の製剤を開発することが適切であるが、海外においてもこれらの製剤は未だに開発されていないこと、本剤の投与対象となる小児患者数は極めて少数であること等を踏まえ、15mg 未満の用量が選択される小児に対しては錠剤を粉砕して調製した院内製剤を使用し、投与することとしたい。市販用製剤を粉砕したときの安定性¹¹¹⁾ について検討した結果、実施した保存条件において、2 週間の安定性は担保可能である。

③ 食事の規定及び投与期間について

食事と同時に投与することでプリマキン誘発性の胃腸障害の発現割合が低下すると報告されている¹¹²⁾。また、高用量のプリマキンが投与された臨床試験において、食後投与で胃腸障害の発現割合が低下したことが報告されている^{113, 114)} ことから、WHO ガイドラインでも食事との同時投与が推奨されており¹⁰⁸⁾、本剤は食後に投与することが適切である。

投与期間について、国内外の診療ガイドライン及び成書では、14 日間の投与が推奨されており (表

¹¹¹⁾ 製剤を粉砕した粉末、並びに粉砕した粉末及び乳糖を 1:1 で混合した試料において、30°C/75%RH で遮光、又は成り行き温度の曝光の条件で 7 及び 14 日後に性状、水分、類縁物質及び含量が測定された。

¹¹²⁾ Clayman CB et al, *J Am Med Assoc*, 149: 1563-1568, 1952

¹¹³⁾ Dao NV et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 101: 534-539, 2007

¹¹⁴⁾ Ebringer A et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 105: 568-573, 2011

12)、国内外の臨床研究においても、14日間を超える投与日数の有効性及び安全性の検討は十分ではないと考える。以上より、本剤の投与期間は14日間とすることが適切であると考える。

機構は、CDC ガイドライン等では、成人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療にプリマキン 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日 14日間の経口投与が推奨されていること(表 12)、国内外の報告では 15mg/日投与により再発が認められた患者に対して 30mg/日の投与により再発抑制効果が認められていること(表 15, J1)等を踏まえ、本剤 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日を通常用量とすることの可否について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

上記のとおり、三日熱マラリアに対しては、感染地域によっては、15mg (小児では 0.25mg/kg) /日の有効性が十分でない場合もあることから、30mg (小児では 0.5mg/kg) /日を通常の投与量とすることは可能と考える。卵形マラリアに対しては、本剤 30mg/日投与時の情報は少なく、公表文献からは 15mg (小児では 0.25mg/kg) /日と 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日の有効性の差異について確認はできなかったものの、三日熱マラリア又は卵形マラリアを治療する上で、両者を明確に区別する重要性は低いと考えられること、15mg (小児では 0.25mg/kg) /日と 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日の安全性に大きな差異は認められていないこと、並びに海外の診療ガイドライン及び成書において、三日熱マラリアと卵形マラリアでは 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日が推奨されているものもあることから、いずれにおいても、30mg (小児では 0.5mg/kg) /日を通常用量とすることで特に問題はないと考える。

以上より、プリマキン 15mg (小児では 0.25mg/kg) /日及び 30mg (小児では 0.5mg/kg) /日の 14日間投与は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制し、忍容性は良好であり、安全性に問題はないものと考えられるため、用法及び用量を以下のとおり修正する。

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。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と考える。

2) 投与開始時期について

申請者は、本剤の投与開始時期について、以下のように説明している。

本剤の投与時期について、国内診療ガイドライン¹⁰⁷⁾では、急性期の発熱発作が消失次第、プリマキンの投与を速やかに開始すると記載されている。海外の成書や診療ガイドラインでは記載が一定していない。提出された海外公表文献9報のうち、5報ではクロロキン、1報では artesunate が前投与され、3報ではクロロキンとプリマキンが併用投与され、急性期治療薬の前投与又は併用投与にかかわらず、プリマキンが三日熱マラリアの再発を抑制することが示されている。ただし、急性期治療薬と本剤を併用する場合は、薬物動態学的相互作用に関するデータが不足していることから、急性期治療薬の前投与後に本剤の投与を開始することが適切と考える。

以上より、本剤の投与開始時期は、急性期治療薬による発熱の消失が確認され次第、あるいは急性期治療薬の投与終了日又は翌日までとすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能である。ただし、本剤の投与開始時期については、添付文書等において適切に情報提供する必要がある。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請の製造販売後の使用成績調査について、以下のように計画している。

- 目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 調査例数：50 例（5 例を目途にできる限り小児を含める）、又は 3 年間の登録期間に登録された症例数

【設定根拠】

過去に国内で本剤が投与された三日熱マラリア及び卵形マラリアの患者数は、年間 20 例に満たない（2007 年から 2010 年までの 4 年間の平均は約 14 例）ため、3 年間の登録期間に本剤が使用され、調査協力が得られる例数として 50 例と設定した。

- 観察期間：本剤投与開始から 2 週間。ただし、投与終了 1 年後の再発の有無も確認する。
- 調査期間：4 年間
- 登録期間：3 年間、又は 50 例の登録が確認されるまでのいずれか早い方とする。

機構は、製造販売後においては、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 本剤投与時の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制効果について
- 胃腸障害、血液障害等の発現状況について

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制に関する本剤の有効性は期待され、期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 15 日

I. 申請品目

[販売名] プリマキン錠 15mg 「サノフィ」
[一般名] プリマキンリン酸塩
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。なお、有効性、効能・効果及び製造販売後の検討事項について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

(1) 安全性について

安全性に関する機構の判断（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 安全性について」の項参照）は、専門委員から支持された。また、追加で以下の意見が出された。

- 既にグルコース-6-リン酸脱水素酵素（以下、「G6PD」）欠損症と診断されている患者を禁忌と設定することは適切と考えるが、G6PD 欠損症以外に溶血性貧血を起こす可能性のある患者を禁忌と設定する必要性について、検討が必要と考える。
- 血液障害に関するモニタリング方法について、プリマキンリン酸塩錠（以下、「本剤」）を投与する患者には、投与前及び投与中はヘモグロビン値等の血液検査を行い、貧血の発現に注意することが適切とされている点について、溶血性貧血の徴候を診断するためには、血清のハプトグロビン値等の溶血性貧血の診断が可能な検査項目も加えることが適切であると考ええる。

機構は、G6PD 欠損症以外に溶血性貧血を起こす可能性のある患者を禁忌と設定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

溶血を引き起こす赤血球の内因性の要因として、先天性赤血球代謝異常（先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症）、先天性赤血球膜異常（先天性赤血球生成性ポルフィリン症等）、後天性赤血球膜異常（低リン酸血症、発作性夜間血色素尿症等）等がある。このうち、先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症以外は、国内外の成書・診療ガイドライン、添付文書等で注意喚起がされていないため禁忌と設定する必要はないと考える。先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症につ

いては、G6PD 欠損症と比較して、本剤投与時の安全性情報が限られているが、米国添付文書において慎重に投与する旨の注意喚起がなされていることから、添付文書の慎重投与の項に「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」として注意喚起することが適切と考えた。

なお、同患者に投与された場合であっても本剤投与後により頻回な血液検査を実施することにより、安全管理は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能であり、既に G6PD 欠損症であることが判明している患者は禁忌と設定し、G6PD 欠損の有無が不明の患者については、本邦では G6PD 検査用の診断薬が承認されていないことを踏まえ、血液障害に関するモニタリングを実施し、患者の状態を注意深く観察する必要があると判断した。

また、本剤投与時における、血液障害に関するモニタリング方法について、添付文書の重要な基本的注意の項に「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。」と記載して、注意喚起することが適切と判断した。

以上について、本剤の添付文書において適切に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(2) 用法・用量について

用法・用量に関する機構の判断（「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (6) 用法・用量について」の項参照）は、専門委員から支持された。また、投与開始時期について、追加で以下の意見が出された。

- 赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤の投与によって副作用が発現している場合、回復するまで本剤の投与を延期する患者も存在する。したがって本剤の投与開始時期について、赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤の「投与終了日又は翌日」と規定することは適切ではないと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

三日熱マラリア及び卵形マラリア患者の状態によらず、赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤の投与終了直後にプリマキンの投与を開始することと解釈されないように、添付文書の用法及び用量に関する使用上の注意の項に「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。」と記載し、本剤の投与開始時期について、注意喚起することが適切と判断した。

以上について、本剤の添付文書において適切に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断（「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有

効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）は、専門委員から支持された。

機構は、製造販売後調査において、以下の点について情報収集することが適切であり、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

- 本剤投与時の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制効果について
- 胃腸障害、血液障害等の発現状況について

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査計画の骨子（案）は表 22 のとおり提出された。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・急性溶血性貧血 ・メトヘモグロビン血症 ・白血球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・QT 延長及び不整脈 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性（三日熱マラリア、卵形マラリア） 		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

表 22 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	三日熱マラリア及び卵形マラリア患者
調査期間（観察期間）	4 年間（本剤投与開始から 2 週間。ただし、投与終了 1 年後の再発の有無も確認する。）
予定症例数	50 例（5 例を目途にできる限り小児を含める）、又は 3 年間の登録期間に登録された症例数
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、マラリア再発の有無（投与終了から 1 年間）等

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 三日熱マラリア及び卵形マラリア

[用法・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。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。