



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Date:

Total number of pages: 121

目 次

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」	1
2.5 臨床に関する概括評価	1
表 目 次.....	6
図 目 次.....	6
略号と用語の定義	7
1 製品開発の根拠.....	8
1.1 申請適用.....	8
1.2 背景及び根拠	8
1.2.1 目標適応症の根拠.....	8
1.2.1.1 治療ガイドライン.....	9
1.2.1.2 教科書（国内外）におけるプリマキンの記載.....	20
1.2.1.3 総説及びメタ・アナリシス.....	24
1.2.1.4 プリマキンの薬理学的分類及び作用機序.....	30
1.2.2 臨床開発計画	31
1.2.2.1 国内の開発状況.....	31
1.2.2.2 海外の承認状況.....	32
1.2.2.3 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と学会からの要望.....	32
1.2.2.4 本申請の適切性.....	33
1.2.2.5 臨床試験に関する報告	34
1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯	40
2 生物薬剤学に関する概括評価.....	41
3 臨床薬理に関する概括評価	42
3.1 薬物動態.....	42
4 有効性の概括評価.....	43
4.1 緒言.....	43

4.2	試験デザイン及び方法	43
4.3	海外臨床データの利用	45
4.4	有効性の結果	48
4.4.1	主要解析	49
4.4.1.1	プリマキンの標準量投与による有効性	49
4.4.1.2	プリマキンの高用量投与による有効性	52
4.4.1.3	G6PD 欠損に関するプリマキンの有効性	54
4.4.1.4	小児症例でのプリマキンの有効性	54
4.4.1.5	プリマキンの卵形マラリアに関する有効性	55
4.4.2	副次解析	58
4.4.2.1	再発（あるいは再発現）までの期間及びその他	58
4.5	部分集団及び特別な状況下における有効性	59
4.5.1	人口統計学及び疾患	59
4.5.2	前治療及び併用薬／併用療法	60
4.6	有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	61
4.6.1	プリマキンの標準量投与	61
4.6.2	プリマキンの高用量投与	62
4.6.3	小児症例でのプリマキンの投与量	62
4.6.4	G6PD 欠損症に関するプリマキンの投与量	63
4.7	有効性に関する考察と結論	63
5	安全性の概括評価	67
5.1	緒言	67
5.2	試験対象集団の定義	67
5.3	試験における曝露状況	67
5.4	試験における有害事象	68
5.4.1	国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文の有害事象	68
5.4.2	██████ の ████████ 資料の参考文献から選択した個々の公表臨床試験論文の有害事象	69
5.4.2.1	初回申請資料に用いた臨床試験論文の有害事象	69
5.4.2.2	三日熱マラリアを対象としたプリマキンの安全性に関する公表臨床試験論文	70

5.5	重篤な有害事象.....	89
5.6	有害事象による中止.....	90
5.6.1	初回申請資料に用いた臨床試験論文の有害事象.....	90
5.6.2	三日熱マラリアを対象としたプリマキンの安全性に関する公表臨床試験論文.....	90
5.6.2.1	G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) 単 独投与.....	90
5.6.2.2	G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象とした臨床用量 (最大 30 mg/ 日) のプリマキン及びクロロキンの投与.....	90
5.6.2.3	G6PD 正常な三日熱マラリア患者を対象とした臨床用量 (最大 30 mg/日) のプリマキン及 びキニーネの投与.....	91
5.6.2.4	G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象とした臨床用量 (最大 30 mg/ 日) のプリマキン及びドキシサイクリンあるいはアーテスネートの投与.....	91
5.6.2.5	G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキンの非臨床用量 (50 mg/日以上) の単独投与.....	91
5.6.2.6	G6PD 正常の健康志願者を対象としたプリマキンの長期投与.....	91
5.6.2.7	G6PD 欠損症を対象としたプリマキンの単独投与.....	92
5.6.2.8	G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン及びクロロキ ン、アモジアキン又はアーテスネートの併用投与.....	92
5.6.2.9	G6PD 正常の小児集団.....	92
5.6.2.10	G6PD 欠損症の小児集団.....	93
5.7	死亡.....	93
5.8	臨床検査データ.....	93
5.9	部分集団及び特別な状況下における安全性.....	94
5.9.1	人口統計学及び疾患.....	94
5.9.1.1	患者背景 (年齢及び性別).....	94
5.9.1.2	G6PD 欠損症.....	94
5.9.1.3	合併症.....	94
5.9.1.4	併用薬又は前投与.....	95
5.9.1.5	妊娠及び授乳時の使用.....	95
5.9.2	薬物相互作用.....	95
5.9.2.1	プリマキンとの併用が安全な薬剤.....	95
5.9.2.2	推奨されない併用薬.....	96
5.10	安全性と投与量/投与方法/投与期間との関連性.....	98
5.10.1	G6PD 正常者を対象とした三日熱マラリア又は卵形マラリア治療のためのプリマキン投与.....	98
5.10.2	G6PD 欠損症患者でのプリマキンの投与.....	99

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

5.11	過量投与.....	100
5.12	依存性又は薬物乱用	100
5.13	反跳現象.....	100
5.14	市販後の使用経験.....	100
5.15	安全性に関する考察及び結論.....	101
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	106
6.1	有効性	106
6.2	安全性	108
7	参考文献	112

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び臨床研究の公表論文の一覧表.....	36
表 2 - ████████ の ████████ 資料中の参考文献から選択した臨床試験論文	37
表 3 - プリマキンの薬物動態	47
表 4 - 有効性の概要.....	55
表 5 - 三日熱マラリア再発現率並びに調整オッズ比 (OR)	60
表 6 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析 (95%CI)	61
表 7 - 年齢別の三日熱マラリアの再発現率 (プリマキン標準量投与)	62
表 8 - 年齢別の三日熱マラリアの再発現率 (%) (高用量投与)	62
表 9 - 国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文中有害事象	68

図 目 次

図 1 - 文献検索の方法	35
---------------------	----

略号と用語の定義

95%CI:	95% confidence interval (95%信頼区間)
ACT:	artemisinin-based combination therapy (アルテミシニンと他の抗マラリア剤との併用療法)
AOR:	Ajusted Odds ratios (調整オッズ比)
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention (アメリカ疾病管理予防センター)
CI:	confidence interval (信頼区間)
CYP:	cytochrome (チトクローム)
d.f:	degree of freedom (自由度)
EBM:	Evidence-based medicine
ERG:	Evidence Review Groups
HCSP:	Haut Conseil de la santé publique (フランス高等公衆衛生審議会)
HSDB:	Hazardous Substances Data Bank (危険物質データバンク)
IMS:	Intercontinental Marketing Services
PBRER/PSUR:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告)
PQ:	primaquine (プリマキン)
WHO:	World Health Organization (世界保健機関)

1 製品開発の根拠

1.1 申請適用

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休眠原虫（ヒプノゾイト）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。

今般、プリマキンによる三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療を目的とした承認申請を行うこととした。予定する本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」は、以下の通りである。

なお、今回のプリマキンの承認申請のCTD中では、プリマキンと記載している場合もあるがプリマキン塩基を意味する。

【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】

成人：

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

小児：

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

1.2 背景及び根拠

1.2.1 目標適応症の根拠

現在、我が国で見られるマラリアは、土着マラリアではなく輸入マラリアである。マラリアは、ハマダラカがマラリア原虫を媒介することにより生じる感染症であり、その主たる症状は、発熱、悪寒、発汗、脾腫、貧血である。ヒトに感染するマラリア原虫は、*Plasmodium* 属の *Plasmodium vivax*（三日熱マラリア原虫）、*Plasmodium ovale*（卵形マラリア原虫）、*Plasmodium falciparum*（熱帯熱マラリア原虫）、*Plasmodium malariae*（四日熱マラリア原虫）の 4 種類に加え、2004 年にヒトへの集団感染が報告(1)されたサルマラリア原虫の 1 種で第 5 のヒトマラリアと言われている *Plasmodium knowlesi* の 5 種類である(2)(3)(4)。

WHO の WORLD MALARIA REPORT 2014 (5)によれば、2013 年には全世界で 1 億 9,800 万人（範囲：1 億 2,400 万～2 億 8,300 万人）がマラリアに罹患し、58 万 4,000 人（範囲：36 万 7,000～75 万 5,000 人）

が死亡したと推定され、サハラ以南のアフリカを除く地域でのマラリアの罹患患者数は3,000万人、そのうち三日熱マラリアが47%を占めると推定されている。

熱帯熱マラリアは、重症化しやすく死亡に至ることもあるが、三日熱マラリアの死亡は稀であり、熱帯熱マラリアよりもその数は少ない。三日熱マラリア及び卵形マラリアでは、発熱、悪寒・戦慄、悪心・嘔吐、乾性咳嗽などの臨床症状がみられることがある(6)。重症の三日熱マラリアの臨床徴候として、重度貧血、急性呼吸症候群、急性腎障害あるいは脾臓破裂等がある(7)。

三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療には、クロロキンやメフロキン等の殺シズント薬が用いられ、これらの薬剤により血液中のマラリア原虫が殺滅されて発熱等の急性期の臨床症状が改善される。しかしながら、これらのマラリアでは、肝細胞内に残存する休眠原虫のために急性期の症状が改善して1ヵ月～数ヵ月、時には1年程度の期間を経て再発を来すことがある。三日熱マラリアの根治療法を行わなかった場合の再発率は、地域によって異なるが東南アジアで50～60%、インドネシアで30%、インド亜大陸で15～20%とされている(2)。肝細胞内の休眠原虫を殺滅して、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制する治療薬は、現時点では、プリマキンのみであり(6)、今日まで、本剤は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を唯一抑制する薬剤として、過去数十年に渡り、既に臨床使用されてきた。

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る(1.2.2.3項を参照)。そのため、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療薬として、国内いずれの医療現場でも治療目的に利用できるようプリマキンが承認されることが望まれている。

1.2.1.1 治療ガイドライン

三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に関する国内外の治療ガイドラインでのプリマキンの臨床的位置づけを以下に示す。

1.2.1.1.1 国内の治療ガイドライン

国内では、「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)から「寄生虫薬物治療の手引き -2014- 改訂第8.2版」(6)が公表されている。以下に、当該ガイドラインの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用法用量に関する記載内容の概略を示す。

1.2.1.1.1.1 寄生虫薬物治療の手引き - 2014 - 改訂第8.2版

「寄生虫薬物治療の手引き -2014- 改訂第8.2版」(6)では、三日熱マラリア及び卵形マラリアでは、クロロキン等による急性期治療後の再発抑制のためには肝細胞中の休眠原虫(ヒプノゾイト)を殺滅する必要があり、抗マラリア薬であるプリマキン塩基15mg/日以上14日間投与が示されている。

なお、近年、プリマキンに抵抗性を示す三日熱マラリアが報告されており、そのためプリマキン塩基 30 mg/日が勧められている。

寄生虫薬物治療の手引き -2014- 改訂第 8.2 版

I-1 マラリア malaria

治療方針

4. 三日熱・卵形マラリアにおける根治療法

三日熱および卵形マラリアにおいて、ヒプノゾイトに効果がある薬剤を投与して、再発を防ぐことを根治療法と呼ぶ。8-アミノキノリン薬のみが有効で、プリマキン、タフェノキンが国外で使用されている。熱帯病治療薬研究班では、プリマキンを臨床研究用に保管している。G6PD 欠損症の患者では、溶血発作の生じる可能性があるため、プリマキンは使用禁忌となっている。このため、薬剤投与前に G6PD 活性を測定するのが望ましい。測定にあたっては、自治医科大学医学部感染・免疫学講座医動物学部門、または独立行政法人国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部に相談する。一般に日本人における G6PD 欠損症患者の割合は約 0.1%と低いが、サハラ以南アフリカでは 20%を超える地域もある。

① リン酸プリマキン（Primaquine 錠、研究班保管薬）

通常、成人には、15 mg 塩基を 1 日 1 回食後に 14 日間投与する。急性期の発熱発作が消失次第、速やかに開始する。

プリマキンに感受性が低下している三日熱マラリア原虫が報告されている。大洋州におけるチェソン株が有名だが、東南アジア、南米などでも報告がある。このため、三日熱マラリアにおいては、1 日 30 mg 塩基の投与が勧められる。卵形マラリア原虫については、プリマキン感受性の低下は知られていない。

軽度から中等度の G6PD 活性低下が認められる場合には、慎重に投与が可能ながある。使用にあたっては、中央薬剤保管機関に相談する。

原著から一部抜粋

1.2.1.1.2 海外の治療ガイドライン

欧米では、三日熱マラリアあるいは卵形マラリア治療に関して、WHO、米国 CDC、英国、オーストラリア及びカナダから、次のようにガイドラインが公表されている。

- GUIDELIENS FOR THE TREATMENT OF MALARIA Second edition / World Health Organization (WHO) 2010
- CDC™ TREATMENT GUIDELINES/Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians) (米国)
- UK malaria treatment guidelines (英国)
- Guidelines for Malaria (オーストラリア)
- Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009 (カナダ)

1.2.1.1.2.1 GUIDLIENS FOR THE TREATMENT OF MALARIA - Second edition/ World Health Organization (WHO) 2010

WHO からマラリアの治療に関するガイドライン第2版(2)が2010年に公表されている (WHO ガイドライン2010)。肝細胞期の三日熱マラリアの根治治療には、プリマキン 0.25 mg/kg 1日1回の14日間投与が推奨されている。一方、オセアニア又は東南アジアでは、プリマキン 0.5 mg/kg 1日1回14日間投与が推奨されている。

GUIDLIENS FOR THE TREATMENT OF MALARIA Second edition / WHO 2010
9. 三日熱マラリア、卵形マラリアあるいは四日熱マラリアの治療 (47~53 ページ)
9.3 合併症を伴わない三日熱マラリアの治療
9.3.2 肝細胞期
BOX9.2
推奨：三日熱マラリアの根治治療のためのプリマキン
▶ 三日熱マラリアの根治治療には、少なくともプリマキンの14日間投与を要する。 <i>strong recommendation^a, very low quality evidence^b</i>
Grade ^d evaluation (付録9、表 A9.7.1 を参照) プリマキン14日間投与は5日間投与に比べて三日熱マラリアの再発を有意に減じた (2試験、186例; RR 0.1, 95% CI 0.03-0.35; low quality evidence ^c)。
その他の検討
さらに、クロロキンとプリマキン14日間投与は、再発軽減の点でクロロキン単独よりも優れていた (6試験、1071例、OR 0.24, 95% CI 0.12-0.45)。クロロキンとプリマキン5日間投与及びクロロキン単独投与の間には、差は示されなかった (3試験、2014例)。
剤型は、可能であればプリマキン7.5 mg、15 mg含有の分割錠を投与する、分割錠がない時は5mg錠を投与する。
投与量は、プリマキン0.25~0.5 mg/kg/日の用量範囲を1日1回14日間 (annex3, section A3.8 を参照) である。

BOX9.3

合併症のない三日熱マラリア治療に関する推奨の要約

- ▶ クロロキン 25 mg 塩基/kg 3 日間投与及び食事と共にプリマキン 0.25 mg/kg、1 日 1 回の 14 日間投与は、クロロキン感受性感染のための治療である。オセアニア及び東南アジアでは、プリマキン 0.5 mg/kg を投与すべきである。
- ▶ クロロキン耐性の三日熱マラリアの治療には、プリマキンと併用した ACT（アルテミシニン併用）治療
- ▶ 軽度から中等度の G6PD 欠損症では、プリマキン 0.75 mg/kg を 1 週間に 1 回 8 週間投与する。重度の G6PD 欠損症には、プリマキンは禁忌であり、使用すべきではない。
- ▶ 熱帯熱マラリアの第一選択薬として ACT 治療（アーテスネートとスルファドキシシン・ピリメタミンを除く）が採用されている地域では、ACT はプリマキンと併用して三日熱マラリアの根治治療のために使用される可能性がある。アーテスネートとスルファドキシシン・ピリメタミンは多くの地域で三日熱マラリアには有効ではない。

9.4 重篤な三日熱マラリアの治療

迅速かつ有効な治療及び患者管理は重篤かつ合併症を有する熱帯熱マラリアと同一であるべきである（8 章を参照）。

9.5 卵形マラリア及び四日熱マラリアの治療

卵形マラリアによる再発のために推奨される治療は、三日熱マラリアの根治治療のために投与される薬剤と同じクロロキン及びプリマキンの投与である。

12.1 感染防御のためのガメトサイト薬の使用（58 ページ）

4 歳未満の小児にはプリマキンを投与すべきではない。

A9.3.6 有害事象と禁忌（171 ページ）

安全性データに限界があるため、プリマキンは妊娠中の女性及び幼児には推奨されない。

a the panel is confident that the benefits of the intervention outweigh the risks.

b uncertainty about the estimate.

c further research is very likely to have an important impact on the confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate;

d Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
原著から一部抜粋

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA - Third edition (WHO ガイドライン 2015) は、三日熱マラリアの温帯株ではプリマキンの総投与量 3.5 mg 塩基/kg (0.25 mg 塩基/kg/日) が、東アジア及びオセアニアでの熱帯性で再発頻度の高い三日熱マラリアでは、プリマキンの総投与量 7.0 mg 塩基/kg (0.5 mg 塩基/kg/日) が必要であるとしている(8)。

1.2.1.1.2.2 CDC™ TREATMENT GUIDELINES/Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians)

米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) によるマラリア治療に関するガイドラインの 2013 年 7 月改訂版(9)のプリマキン治療に関連する概略を以下に示す。

三日熱マラリア及び卵形マラリアの肝臓内の休眠原虫 (ヒプノゾイト) 殺滅のための治療としてプリマキン 30 mg の 14 日間投与が推奨されている。

<p>CDC™ TREATMENT GUIDELINES/Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians) July 2013</p> <p>三日熱マラリア及び卵形マラリア (5 ページ)</p> <p>赤血球期の治療に加えて、肝臓内のヒプノゾイトにより三日熱マラリア及び卵形マラリアが再発することがある。ヒプノゾイト殺滅のためには、リン酸プリマキン 14 日間投与により治療する。</p> <p>CDC は、リン酸プリマキン 30 mg/日 (塩基) 14 日間の経口投与を推奨している。</p> <p>G6PD 欠損症の患者では、プリマキンにより溶血性貧血を生じることがあるので、プリマキンの治療開始前に G6PD 欠損症の有無を検査する。境界域の G6PD 欠損症の患者のために又は上記の治療法の代替療法として、プリマキン 45 mg (塩基) を 1 週間に 1 回 8 週間経口投与する。この代替療法が考慮される場合には、感染症及び/又は熱帯医学の専門家との相談を勧める。</p> <p>プリマキンは妊娠期間中には投与しない。</p> <p>小児では、体重による投与量調整を除き、成人の投与量と同一にする。小児の投与量は推奨された成人の投与量を超えてはならない。</p> <p>別紙：</p> <p>合併症を伴わない三日熱マラリア及び卵形マラリア (全地域)</p> <p>成人：リン酸クロロキン+リン酸プリマキン</p> <p>リン酸クロロキン：600 mg 塩基 (塩として 1,000 mg、以下、同様) を経口投与後に、300 mg 塩基 (500mg) を 6、24、48 時間に経口投与、総投与量 1500 mg 塩基 (2,500 mg)</p> <p>リン酸プリマキン：30 mg 塩基を 1 日 1 回、14 日間経口投与</p> <p>又はヒドロキシクロロキン+リン酸プリマキン</p> <p>ヒドロキシクロロキン：620 mg 塩基 (800 mg 塩) を経口投与後に、310 mg 塩基 (400 mg 塩) を 6、24 及び 48 時間後に経口投与、総投与量 1,550 mg 塩基 (2,000 mg 塩)</p> <p>リン酸プリマキン：30 mg 塩基を 1 日 1 回、14 日間経口投与</p> <p>小児：リン酸クロロキン+リン酸プリマキン</p> <p>リン酸クロロキン：10 mg 塩基/kg を経口投与後に、5 mg 塩基/kg を 6、24、48 時間後に経口投与、総投与量 25mg 塩基/kg</p> <p>リン酸プリマキン：0.5 mg 塩基/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与</p> <p>又はヒドロキシクロロキン+リン酸プリマキン</p> <p>ヒドロキシクロロキン：10 mg 塩基/kg を経口投与後に、5 mg/kg を 6、24、48 時間後に経口投与、総投与量 25 mg/kg</p> <p>リン酸プリマキン：0.5 mg 塩基/kg を 1 日 1 回 14 日間経口投与</p>
--

合併症を伴わない三日熱マラリア（クロロキン耐性：パプアニューギニア及びインドネシア）

成人：A. 硫酸キニーネ+ドキシサイクリンあるいはテトラサイクリン+リン酸プリマキン

硫酸キニーネ：542 mg 塩基（650 mg 塩）を1日3回、3日間あるいは7日間経口投与

ドキシサイクリン：100 mg を1日2回7日間経口投与

あるいはテトラサイクリン：250 mg を1日4回、7日間経口投与

リン酸プリマキン：30 mg 塩基を1日1回、14日間経口投与

B. アトバコン・プログアニル+リン酸プリマキン

アトバコン・プログアニル：アトバコン 250 mg/プログアニル 100 mg、成人用錠剤4錠を1日1回、3日間投経口与

リン酸プリマキン：30mg 塩基を1日1回、14日間経口投与

C. メフロキン+リン酸プリマキン

メフロキン：初回投与量として684 mg 塩基（750 mg 塩）を経口投与後に、456 mg 塩基（500 mg 塩）を6～12時間に経口投与、総投与量 1,250 mg 塩

リン酸プリマキン：30mg 塩基を1日1回、14日間経口投与

小児：A. 硫酸キニーネ+ドキシサイクリンあるいはテトラサイクリン+リン酸プリマキン

硫酸キニーネ：8.3 mg 塩基/kg（10 mg 塩/kg）を1日3回、3日間あるいは7日間経口投与

ドキシサイクリン：2.2 mg/kg を12時間毎に7日間経口投与

あるいはテトラサイクリン：25 mg/kg/日を1日4回7日間経口投与

リン酸プリマキン：0.5 mg 塩基を1日1回、14日間経口投与

B. アトバコン・プログアニル+リン酸プリマキン

アトバコン・プログアニル：成人用錠剤（アトバコン 250 mg/プログアニル 100mg）又は小児用錠剤（アトバコン 62.5mg/プログアニル 25 mg）を用いて、体重に基づいた錠数^aを1日1回、3日間投与

リン酸プリマキン：0.5mg 塩基/kg を1日1回、14日間経口投与

C. メフロキン+リン酸プリマキン

メフロキン：初回投与量として13.7 mg 塩基/kg（15 mg 塩）を経口投与後に、9.1 mg 塩基/kg（10 mg 塩）を6～12時間に経口投与、総投与量 25 mg 塩/kg

リン酸プリマキン：0.5 mg 塩基/kg を1日1回、14日間経口投与

原著から一部抜粋、改変

^a 原著を参照

1.2.1.1.2.3 UK malaria treatment guidelines

マラリア治療に関するガイドラインが英国感染症学会 (The British Infection Society) (10)から 2006 年に公表されている。卵形マラリアでは、成人にはプリマキン 15 mg の 1 日 1 回の 14 日間投与が推奨され、小児にはプリマキン 0.25 mg/kg の 1 日 1 回の 14 日間投与が推奨されている。三日熱マラリアでは、プリマキン 30 mg の 1 日 1 回の 14 日間投与が推奨され、小児にはプリマキン 0.5 mg/kg の 1 日 1 回の 14 日間投与が推奨されている。

UK malaria treatment guidelines	
非熱帯熱マラリアの治療 (118 ページの表 2 からの一部抜粋)	
再発予防	
卵形マラリア再発予防	
プリマキン：成人	15 mg 1 日 1 回 14 日間投与
小児	0.25 mg/kg 1 日 1 回 14 日間投与
三日熱マラリア再発予防	
プリマキン：成人	30 mg 1 日 1 回 14 日間投与
小児	0.5 mg/kg 1 日 1 回 14 日間投与
軽度 G6PD 欠損症の三日熱又は卵形マラリア患者での再発予防	
プリマキン：成人	40~60 mg 1 週間に 1 回 8 週間投与
小児	0.5~0.75 mg/kg (最大 30mg) 1 週間に 1 回 8 週間投与

1.2.1.1.2.4 Guidelines for Malaria

オーストラリアの“Malaria Guidelines for Health Professionals in the Northern Territory” 改訂第 6 版 (2012 年 9 月) (11)では、三日熱マラリアの根治治療にはプリマキン 30 mg の 14 日間投与が、卵形マラリアの根治治療にはプリマキン 15 mg の 14 日間投与が推奨されている。当該ガイドラインから一部抜粋し、以下に示す。

Guidelines for Malaria (改訂第 6 版 2012 年 9 月)
休眠状態の三日熱マラリア及び卵形マラリアの殺滅 (9 ページ)
当該治療の目的は、数ヵ月あるいは数年後に再発を引き起こし得る肝細胞期に潜む三日熱マラリア原虫又は卵形マラリア原虫の休眠体 (ヒプノゾイト) の殺滅である。
対象患者：
・ G6PD 測定値が正常である三日熱マラリア又は卵形マラリアと診断された患者
・ 三日熱マラリアのヒプノゾイトと同時感染のリスクの高い熱帯熱マラリア患者
三日熱マラリアとの同時感染の可能性のために、プリマキン 14 日間投与がマラリア流行地域からの全ての帰国者にごく普通に提供されることはないが、以下の場合には強く推奨される。
a. 三日熱マラリアの高度流行地域 (例：パプアニューギニア、ソロモン諸島、東インドネシア) からの移住者及び難民。これには、アフリカからの難民は含まれていない。
b. 三日熱マラリアの高度流行地域に長期滞在している海外駐在員

根治療法は、プリマキンの 14 日間投与により行われる (Therapeutic guidelines: antibiotic. Version 14 2010 を参照)。三日熱マラリア感染には 0.5 mg/kg/日の高用量が必要であることを注意する。

G6PD 欠損症を除くための血液検査が根治治療開始前に実施されるべきである (EDTA tube に血液 1-2 mL)。G6PD 欠損症の場合には、プリマキンは投与せずに治療法を感染症専門医と検討する。

服薬順守の確保及び有害事象 (溶血、メトヘモグロビン血症、悪心、嘔吐、食欲不振、めまい、心窩部痛、腹痛あるいは痙攣) の検討のために、治療を評価する必要がある。プリマキンの投与は、消化器系の有害事象を避けるために食事とともに行われるべきである。

患者にはプリマキンの予測される有害事象の概要に関する情報を説明する (Appendix 4)。

その他のマラリア (16~17 ページ)

感染地域に関係なく三日熱マラリアの肝細胞中の休眠原虫を殺滅するための治療：

プリマキン 30 mg (小児：0.5 mg/kg、最大 30 mg まで) を 1 日 1 回食事とともに 14 日間経口投与する。悪心が発現した場合には 15 mg (小児：0.25 mg/kg、最大 15 mg まで) を食事とともに 12 時間毎に経口投与する。最低 14 日間投与する、70kg を超える成人では、累積投与量が 6 mg/kg に達するまで投与*。

*：インドネシア、東ティモールあるいは太平洋島嶼国で感染した時には、特にプリマキンは奏功しない。プリマキンが赤血球期の治療と共に投与されない時及び/又は累積投与量が 6mg/kg 未満で投与された (例：70kg を超える成人での 14 日間投与) 時には、プリマキン治療の失敗及び感染の再発は一般的であることが知られている。

卵形マラリアの肝細胞中の休眠原虫を殺滅するための治療：

プリマキン 15 mg (小児では 0.25 mg/kg、最大 15 mg まで) を 1 日 1 回食事とともに 14 日間経口投与する。

プリマキン投与後に再発した場合には、感染症専門医の助言を求める。

重度の溶血が生じる恐れがあるので、プリマキン投与前に G6PD 欠損症の患者を除外する。G6PD 欠損症の場合には、感染症専門医の助言を求める。

原著から一部抜粋あるいは改変

1.2.1.1.2.5 Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009

カナダ公衆衛生局（Public Health Agency of Canada : PHAC）から、マラリア治療に関するガイドライン(12)が 2009 年に公表されている。三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制のためにプリマキンの高用量による根治治療が推奨されている。以下にその概略を示す。

Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009

4. 予防 – 化学的予防療法

三日熱マラリア又は卵形マラリアの再発予防のためのプリマキンによる最終治療（13 ページ）

三日熱マラリア及び卵形マラリア原虫は肝細胞内に存続し、通常の化学的予防薬の投与中止後 5 年もの間に再発を引き起こす。熱帯熱マラリアよりも悪性ではないと考えられるが、三日熱マラリアは、なお依然として集中治療を必要とする重大な疾患の可能性をもたらす。世界の多くのマラリア地域（ハイチ及びドミニカ共和国を除く）では、少なくとも再発するマラリアの 1 種があるので、当該地域への旅行者は、三日熱マラリアか卵形マラリアのいずれかに感染するリスクを有する。プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの持続性の肝細胞期（ヒプノゾイト）に作用して再発のリスクを軽減する。プリマキンの最終的予防投与は、旅行者が感染地域を離れた後、通常は旅行終了後に化学的予防薬の投与中あるいは投与後になされる。アフガニスタンの駐留米国陸軍のレンジャー部隊の兵士 725 人のうち 38 人（5.2%）がアフガニスタンを去った後に三日熱マラリアに感染していたことが判明し、これは兵士 1,000 人に 54.2 人の割合で発生していた。確定診断は、マラリア感染地域から帰還後の 233 日（中央値）にされていた。三日熱マラリアの高率の流行地域に居住していた場合には、軍人、長期旅行者及び駐在員は最終的予防の検討を正当とする集団である。海外で三日熱マラリアあるいは卵形マラリアの既往を有してカナダに帰国した如何なる旅行者もまた最終的予防が検討されるべきである。プリマキンは、妊娠中の患者及び G6PD 欠損症の患者には禁忌である（禁忌及び使用上の注意 8 章を参照）。

7. マラリアの治療（28～35 ページ）

非熱帯熱マラリア（三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア、サルマラリア）の治療（32～33 ページ）

クロロキンの標準用量（25 mg 塩基/kg を 72 時間）及びプリマキンの高用量（0.5 mg 塩基/kg を 1 日 1 回 14 日間）との併用療法が、イリアンジャヤ（インドネシア）で感染したクロロキン耐性の三日熱マラリアの治療として提案されてきたが、ガイアナでの感染例の治療では失敗している。

限定的なデータが、また、アトバコン・プログアニル（1 日 4 錠を 3 日間）及びプリマキンの高用量（0.5 mg 塩基/kg/日を 14 日間）との併用療法が有効である可能性を示唆している。

プリマキンによる治療（33～34 ページ）

三日熱マラリア及び卵形マラリアは、持続性の肝細胞期（ヒプノゾイト）を有している。ヒプノゾイトは、再発の原因であり、プリマキン治療に対してのみ感受性がある。長期間に渡り存続する肝細胞内の休眠体による再発は、曝露後、数ヵ月後、稀に、5 年までの間に出現することがある。*Plasmodium* 属のこれらの 2 種による再発予防のために推奨される化学的予防療法はない。有症状の三日熱マラリア又は卵形マラリア治療に続く再発リスクを軽減し、「根治治療」を処方するためにプリマキンが必要とされている。プリマキンによる再発治療の開始前に G6PD 欠損症の可能性を排除するべきである。

G6PD 欠損症あるいはその疑いのある患者では、プリマキンによる溶血の恐れがあるので、専門医の助言を求めます。プリマキンは妊娠中の患者には禁忌である。

プリマキンに対する感受性が低下している三日熱マラリア株が東南アジア、特にパプアニューギニア及びパプアで報告されている。近年、プリマキンによる根治治療の失敗事例が、タイ及びソマリアから報告され、また、他の地域からも、同様の失敗事例が報告されている。それ故に、再発予防のために、プリマキンの推奨用量がプリマキン塩基 30 mg (0.5 mg/kg)、1 日 1 回、14 日間投与に増量されている。

- *Evidence-based medicine recommendations* (34 ページの表)
再発予防のために、三日熱マラリア及び卵形マラリアのクロロキンによる治療に引き続き、リン酸プリマキン (30 mg 塩基/日、2 週間) が投与される。(EBM rating :B ^{1a})

8.マラリアの予防及び治療のための薬剤 (36~49 ページ)

適応症及び有効性 (45~46 ページ)

三日熱マラリア及び卵形マラリアの原虫は、流行地域を離れた後も 5 年間は肝細胞内に存続し、再発を引き起こす。世界の多くのマラリア地域 (ハイチ及びドミニカ共和国を除く) では、少なくとも再発するマラリアの 1 種を有しているため、個々の旅行者の実際的なリスクを明らかにすることは困難ではあるが当該地域への旅行者は、三日熱マラリアか卵形マラリアのいずれかに感染するリスクがある。プリマキンは三日熱マラリア及び卵形マラリアの肝細胞期に作用して再発のリスクを軽減する。旅行者が流行地域を去った後に、通常は化学的予防薬の投与中あるいは直前 2 週間の投与後にプリマキンの最終投与がなされる。プリマキンの最終的予防投与は、マラリアの流行地域で曝露が持続した患者 (長期の旅行者又は駐在員) に一般的に必要とされる。現時点では、三日熱マラリア及び卵形マラリアによる再発予防のために推奨される他の化学的予防療法はない。

有症状の三日熱マラリア又は卵形マラリア治療に続く再発リスクを軽減して「根治治療」をするためにプリマキンが必要とされている。クロロキン治療が終了し、そして急性の発熱が治まった後 (約 1 ~ 2 週間) に、プリマキンは根治治療のために開始される。プリマキンに対する反応性が減じた三日熱マラリア株が東南アジア、特に、パプアニューギニア、パプア (イリアンジャヤ) で報告されている。標準用量でのプリマキン耐性の報告が増加していることから、根治治療のための推奨用量は、東南アジアやオセアニアではプリマキン塩基 30 mg (0.5 mg/kg)、14 日間に増量されている。

- *Evidence-based medicine recommendations* (47 ページの表)
プリマキン (30 mg 塩基/日) は、熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア感染に対して 85%-93% の予防効果のある有効な化学的予防薬である。第一選択薬のメフロキン、ドキシサイクリン及びアトバキン/プログアニルが使用できないあるいは三日熱マラリア又は卵形マラリアの予防に使用できない時に、G6PD 欠損症が存在しない場合にプリマキンは推奨される。(EBM rating :A ^{1a})
- プリマキン塩基 30 mg/日の 2 週間投与は、東南アジアで感染した三日熱マラリア又は卵形マラリアの再発予防のための根治治療として有効である。(EBM rating :B ^{1a})

有害事象、禁忌及び使用上の注意 (46 ページ)

プリマキンは、一般的に忍容性は良好であるが、悪心及び腹痛が生じることがある。これらは、食事と共に薬剤を投与することにより軽減される。さらに重要なことは、プリマキンはメトヘモグロビン血症、そして特に地中海沿岸出身、アフリカ及びアジアの人々で一般的である G6PD 欠損症の患者で酸化誘導性の溶血性貧血を引き起こすことがある。さらに、プリマキン塩基 15 mg/日が投与される患者では、大きな溶血のリスクがあるので、プリマキン投与の前に全ての患者で G6PD を測定する必要がある。

プリマキンは、高度の G6PD 欠損症の患者では禁忌である。軽度の G6PD 欠損症の患者では、三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療のために、プリマキンが低用量で安全に投与されてきた（塩基 0.8 mg/kg/週；成人用量塩基 45 mg/週 8 週間）。しかしながら、この減じた投与量では化学的薬剤の予防の効果としては不十分である。正常の G6PD 活性の小児や成人に、予防用量（塩基 0.5 mg/kg/日）で使用された時にメトヘモグロビン血症の発現率（5.8%）は毒性に関連する事象の率（>10%）より小さかった。患者は、黄疸、青白い皮膚所見、異常に黒いあるいは茶色の尿が認められた場合には、治療を中止するように助言されるべきであり、また、医師に即座に報告すべきである。

表 6：マラリアの治療及び予防のための薬剤 (53 ページ)

プリマキン（リン酸プリマキン）

適応： クロロキン耐性の熱帯型マラリア予防
三日熱マラリア及び卵形マラリアの最終予防
三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療

成人用量：

予防： 一次予防 プリマキン塩基 30 mg/日を投与する。マラリア流行地域に入る 1 日前に投与開始し、当該地域から離れた後 7 日間投与する。

最終予防及び根治療法： プリマキン塩基 30 mg/日を 14 日間投与。

小児用量：

予防： 一次予防 プリマキン塩基 0.5 mg/kg/日を投与する。マラリア流行地域に入る 1 日前に投与開始し、当該地域から離れた後 7 日間投与する。

最終予防及び根治療法： プリマキン塩基 0.5 mg/kg/日を 14 日間投与。

原著から一部抜粋、改変

a 推奨の程度：A（推奨を支持する高度のエビデンス）/B（推奨を支持する中等度のエビデンス）、推奨のためのエビデンスの質：I（少なくとも適切なランダム化コントロール 1 試験からのエビデンス）

カナダの 2014 年のガイドラインでも、2009 年と同様に三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防にプリマキンの 30 mg/日の高用量投与が推奨されている(13)。

1.2.1.2 教科書（国内外）におけるプリマキンの記載

1.2.1.2.1 教科書（国内）

本邦での内科学の代表的な教科書である内科学書（改訂第8版 Vol.2）及び本邦での細菌学の代表的な教科書である戸田新細菌学（改訂34版）に、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のために、推奨されるプリマキンの用法用量が記載されている。以下に、その概略を示す。

1.2.1.2.1.1 内科学書 改訂第8版 Vol. 2

内科学書 改訂第8版 Vol.2(14)には、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制のためにプリマキンの標準用量（15 mg）14日間投与が推奨されている。

内科学書 改訂第8版 Vol. 2

感染性疾患 原虫性疾患

マラリア malaria（129～131 ページ）

治療

a. 発熱発作の治療

三日熱、卵形、四日熱マラリアでは通常クロロキンを用いる。クロロキン塩基量として初回 600 mg を経口投与し、6 時間後 300 mg、翌日および 2 日後にそれぞれ 300 mg 経口投与する。合併症がない熱帯熱マラリアでは、通常、以下の経口薬が使用される。

- ① メフロキン：15～25 mg/kg 単回あるいは 2～3 分割投与
- ② キニーネ塩酸末：1.5～1.8 g/日、分 3、5～7 日間+ドキシサイクリン（100 mg 錠）：1～2 錠/日、分 1～2、7 日間
- ③ 最近、アトバコン・プログアニル合剤^a、アーテメター・ルメファントリン合剤が注目されているが、日本での入手は困難である。

b. 重症マラリアの治療

意識がない場合には、通常キニーネ点滴静注を行う。経口服用可能になったらキニーネ経口薬またはメフロキン投与に切り替える。アルテミシニン誘導体として、アーテメター（筋注）、アーテスネート（静注、筋注）などがあり、即効性を期待できるが、再燃を生じやすいので、メフロキンを追加投与する。急性腎不全に対しては血液浄化療法を行う。適切な水・電解質の管理および呼吸管理を実施することはきわめて重要である。

c. 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を予防するため、上記治療終了後プリマキン錠（15 mg）を 1 日 1 錠、14 日間服用する。

原著から一部抜粋

^a 日本国内で 2013 年 2 月からマラロン®として販売されている

1.2.1.2.1.2 戸田新細菌学 改訂 34 版

戸田新細菌学 改訂 34 版(15)には、三日熱マラリア、卵形マラリアの根治治療にプリマキンの標準用量が、以下のように推奨され、G6PD 欠損症にはプリマキンは禁忌としている。

戸田新細菌学 改訂 34 版
10 マラリア原虫 (782~784 ページ) Plasmodium spp. 【治療】 ヒトで見られる赤内型原虫、生殖母体、ヒプノゾイトのいずれにも有効な薬剤はまだなく、マラリアの種類に応じた投薬が重要である。また、赤内型原虫に対する特効薬であったクロロキンに対する耐性原虫の拡散に伴い、熱帯熱マラリアの治療法は様変わりした。 b) その他のマラリア クロロキン 1 日目、2 日目 10 mg/kg、3 日目 5 mg/kg、1 分服、あるいは硫酸キニーネ 1 日 1.2~1.5 g/kg、3 分服で 3~5 日連用する。三日熱マラリア、卵形マラリアのヒプノゾイト形成には、プリマキン 1 日 0.25 mg/kg、1 分服で、上記の薬剤投与 3 日目より 14 日連用する。プリマキンはグルコース-6-リン酸脱水素酵素の欠損症例では溶血を起こすので禁忌である。

原著から一部抜粋

1.2.1.2.2 教科書（海外）

海外の教科書では、マラリア治療に関して感染症学の世界標準的な教科書である「Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES 7th edition Volume 2 (2010)」及び熱帯医学の世界標準的な教科書である「Manson's Tropical Diseases - 第23版」に、プリマキンによる三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のために推奨される用法用量が記載されている。以下に、その概略を示す。

1.2.1.2.2.1 Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES 7th edition Volume 2

当該教科書(16)では、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制のために、プリマキンの高用量投与（30mg/日）14日間投与が推奨されている。

Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES 7th edition Volume 2 2010

275 Plasmodium Species (Malaria)

非熱帯熱マラリア（3454 ページ）

三日熱マラリア及び卵形マラリアの持続的な肝細胞期の休眠体（ヒプノゾイト）は、禁忌でない場合には、プリマキンにより治療するが、推奨される14日間の投与が遵守されないと、しばしば失敗する。赤血球期の三日熱マラリア及び卵形マラリア感染がクロロキン（ヒプノゾイトには無効）で治療された後に、再発予防のためにプリマキンを投与する。

食事と共にプリマキンを投与すると消化器系の有害事象が改善され、投与の遵守が改善する。プリマキンは時々、軽度のG6PD欠損あるいは正常のG6PD活性でも溶血を起こすことがあるので、尿が黒くなった場合には、患者に投与中止の助言をして診察する。プリマキンは投与された大半の患者でメトヘモグロビン血症を生じるが、おおよそ臨床的には重要ではない（粘膜の青みがかった変色がみられることがある）。

プリマキンは、重度のG6PD欠損症の患者（例えば、地中海沿岸の人種）又はメトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者には、大量かつ潜在的な致死的な溶血のために禁忌である。重度のG6PD欠損症でない場合には、標準用量のプリマキンが投与されるが、ヘマトクリットの著しい減少が数例の患者でみられている。このような患者では、長期間に渡るプリマキンの毎週投与が推奨される。胎児の溶血性疾患のリスクのために、プリマキンは妊娠中の女性には投与しない。プリマキンが投与できない患者（妊娠中の女性も含めて）では、再発の検査をし、再発した場合には、赤血球期の抗マラリア薬が投与される。再感染の可能性があっても、プリマキンは、三日熱マラリア又は卵形マラリアの感染地域に永久に居住する患者に投与される。ヒプノゾイトは、蚊の唾液腺から感染したスポロゾイトから生じるので、輸血、移植による感染者には、プリマキンは投与しない。妊娠していない患者及び正常のG6PD活性の旅行者での三日熱マラリア及び卵形マラリアの一次予防のためには、プリマキンが評価されている。

表 275-3 マラリア治療 (3452 ページ)

リン酸プリマキン

成人：マラリア流行地域を去った後に、プリマキン塩基 30 mg/日を 14 日間投与する。

小児：マラリア流行地域を去った後に、プリマキン塩基 0.5 mg/kg/日（最大 30 mg/日）を 14 日間投与する。

注意：患者に G6PD の検査を行い、酵素活性が正常な場合にのみ投与する（G6PD 活性が境界域または代替法として、プリマキン塩基 45 mg/週を 8 週間投与する。G6PD 欠損の場合には、CDC 又は感染疾患/熱帯医学の専門家に助言を求める）。妊娠中の女性には投与しない（最終予防を要する妊娠中の女性にはクロロキン 300 mg 塩基（500 mg 塩）/週を出産まで投与し、出産後に G6PD 活性が正常の場合、プリマキンを投与する。

原著から一部抜粋

Mandell らの教科書の第 8 版（2014 年）でも、前回と同様に三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防にプリマキンの 30 mg/日の高用量投与の推奨が示されている(17)。

1.2.1.2.2.2 MANSON'S TROPICAL DISEASES TWENTY –THIRD EDITION

Manson の教科書(18)では、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のためにプリマキンの標準用量又は高用量が推奨されているが、熱帯株にはプリマキン高用量の 14 日間投与が推奨されている。また、軽度 G6PD 欠損症の患者には、プリマキン 0.6 -0.8 mg /kg の 1 週間 1 回、8 週間投与が推奨されている。

Section 9 原虫感染症

43 Malaria

プリマキン

使用 (580 ページ)

根治治療の効果は、総投与量に依存し、総投与量は有害事象により決まる。プリマキンは 0.25~0.5 mg 塩基/kg（成人用量 15~30 mg）が 1 日 1 回、食事と共に投与される。現在、熱帯株には高用量が推奨されており、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のための通常の治療は 14 日間投与である。高用量でのより短期間投与が有効であることもまた示されてきた（30 mg 1 日 2 回、7 日間）。特に、以前推奨されていた 0.25 mg 塩基/kg/日、5 日間投与が有効であるというエビデンスはない。他の抗マラリア薬との有害な相互作用のエビデンスもないが、これは、ほとんど検討されていない。軽度の G6PD 欠損症の患者では、0.6~0.8 mg /kg（成人用量 45 mg）を 1 週間に 1 回、8 週間投与する。

予防のために検討された成人用量は、食事と共に投与された 30 mg/日であり、忍容性は著しく良好であった。三日熱マラリアの流行地域では、G6PD 欠損が優勢であるが検査ができない。このような状況下で、どのようにプリマキンを投与するかという点については意見が一致していない。重大な溶血が生じた場合には、プリマキンの投与を中止し患者の診察を行う。重度の欠損症を除き、ほとんど輸血を必要としない。

原著から一部抜粋

1.2.1.3 総説及びメタ・アナリシス

国内外の公表文献中での三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に関するプリマキンの位置づけを示すために文献を検索 (図 1) し、下記の Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシス 4 報を選択した。その概略を以下に示す。

- Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria (Review)
- Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria with chloroquine (Review)
- Primaquine Therapy for Malaria
- Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES (May 2014)

1.2.1.3.1 Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria (Review)

Galappaththy (2008) らの review(19)では、三日熱マラリアの再発抑制の点で、クロロキンとプリマキンの 14 日間投与がクロロキンとプリマキン 5 日間投与よりも有意に優れており、WHO が推奨するクロロキンとプリマキンの 14 日間投与を順守すべきであるとしている。

Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria (Review)

明確な専門的要約 (2 ページ)

三日熱マラリア患者の再発予防のためのマラリア

三日熱マラリア感染は、アジア太平洋及び東南アジア諸国でのマラリア感染症のかなりの比率を占めている。プリマキンは、感染して肝休眠状態の治療に最も頻繁に使われ、クロロキンと併用して投与されている。様々な用量のプリマキンが三日熱マラリアの再発予防のために使われている。本総説では、無作為化比較試験の 9 試験を評価しクロロキン併用によるプリマキン投与とクロロキン単独投与との比較あるいはクロロキン併用によるプリマキン 14 日間投与とクロロキン併用によるプリマキン 5 日間投与を比較した。

三日熱マラリアの再発予防の点で、クロロキン単独投与と比較してクロロキン併用によるプリマキン投与 (5 日間) が優れることはなかったが、一方、クロロキン併用によるプリマキン投与 (14 日間) は、有意に少ない再発をもたらした。また、再発予防の点で、プリマキン 14 日間投与はプリマキン 5 日間投与よりも有意に優れていた。有害事象の報告は乏しいが、3 試験で発疹、めまい、頭痛、腹痛及び/又は悪心が報告され、2 試験でプリマキンの忍容性は良好であると報告された。

クロロキンと併用したプリマキン 5 日間投与は、再発を予防しなかったため、各国は WHO 推奨のクロロキン併用によるプリマキン 14 日間投与を順守すべきである。

Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria (Review)

著者の結論 (11 ページ)

実践の影響

三日熱マラリアの再発予防のための有効な治療方法として、クロロキンと併用したプリマキンの5日間投与を支持するエビデンスはない。当該総説は、WHOが推奨するクロロキンとの併用によるプリマキン投与（15 mg/day×14日間）を支持するエビデンスを提供している。現在、プリマキンの5日間投与を主張している国のマラリア撲滅プログラムでは、当該総説の知見を検討し、プリマキン14日間投与に切替えるべきである。そして、プリマキン14日間投与に変更したマラリア撲滅プログラムでは、定期的なG6PD欠損のスクリーニング検査を考慮し、また、アドヒアランスの改善のために保健教育の活動を活発にすべきである。

原著から一部抜粋

1.2.1.3.2 Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria with chloroquine (Review)

Galappaththy (2013) らの review(20)のメタ・アナリシスでは、標準治療であるプリマキン15mg/日の14日間投与をプリマキンの様々な投与方法あるいはプリマキン未投与と比較したところ、他のプリマキンの治療法よりもプリマキン標準量投与が三日熱マラリアの再発率を低下させることを示した。

当該 review は、WHOが推奨している三日熱マラリアの再発抑制に対するプリマキンの15mg/日、14日間投与による標準治療が妥当なものであるとしている。

Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria with chloroquine (Review)

主要な結果 (2 ページ)

成人及び小児患者 4,377 例から成る 15 試験を対象とし、G6PD 欠損症例は多くの臨床試験で除外されていた。様々なプリマキンの治療方法が、プリマキン標準治療あるいはプラセボ又は未治療とこれらの臨床試験で比較された。赤血球期の感染は、クロロキンによりすべての臨床試験で治療されていた。

プリマキン14日間の標準治療と比較したプリマキン代替え治療

6ヵ月間の再発率は、プリマキン14日間の標準量投与（15 mg/日、14日間）よりもプリマキン5日間投与で高率であった（RR 10.05、95%CI 2.82~35.86; 2試験、186例、*moderate quality evidence*^b）。同様に、6ヵ月間の再発率は、プリマキン14日間の標準量投与よりもプリマキン3日間投与で高く（RR 3.18、95%CI 2.1~4.81; 2試験、262例; *moderate quality evidence*^b）、2ヵ月間の再発率は、プリマキン7日間投与でプリマキン14日間投与に比べ高かった（RR 2.24、95%CI 1.24~4.03、1試験、126例、*low quality evidence*^c）。

9ヵ月間の再発率（小規模試験1試験）は、プリマキンの投与が管理指導された週1回8週間投与と自己投与されたプリマキン14日間投与と比較してほとんど差がなかった（RR 2.97、95%CI 0.34~25.87、1試験、129例、*very low quality evidence*^d）。

プリマキン未治療と比較したプリマキン治療

再発例数は、プリマキン 5 日間投与、プラセボ又はプリマキン未投与で類似していた（4 試験、2213 例、*high quality evidence*^a、追跡期間 6 週間～15 ヶ月）が、プリマキン 14 日間投与で少なかった（RR 0.6、95%CI 0.48~0.75; 10 試験、1740 例; *high quality evidence*^a、追跡期間 7 週間～15 ヶ月）。

重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象に限定した治療は稀であり、非重篤な有害事象は軽度かつ一過性であり、臨床試験の研究者らは薬剤の忍容性は良好であったと報告している。

プリマキン高用量（0.5 mg/kg/day 以上）の 5 日間以上投与と 14 日間投与を比較した臨床試験はなかった。

著者の結論（2 ページ）

本総説の解析は、三日熱マラリアの再発予防のためのプリマキン 14 日間投与（15 mg/日）に対する WHO の推奨を支持している。一日当たりの同一用量でのプリマキンの短期間投与は、高い再発率との関連性がある。プリマキンの毎週投与は、かなりの効果を期待できるが、マラリアの高い感染状態で同等あるいは非劣性を確立するための更なる試験を必要とする。

明確な専門的要約（2 ページ）

三日熱マラリア患者の再発予防のためのプリマキン

三日熱マラリア原虫によるマラリアが蔓延している。WHO は、三日熱マラリアの患者はマラリアの症状を引き起こす赤血球期の原虫を殺滅するためにクロロキンで 3 日間治療し、続いて再発を防ぐために肝細胞期の感染を治療するためにプリマキン 15 mg/日を 14 日間投与することを推奨している。多くの患者は、クロロキンで治癒するとプリマキン治療を完了しない。さらに、プリマキンは、遺伝性酵素欠損症（glucose-6-phosphate-dehydrogenase enzyme (G6PD) 欠損）の患者の赤血球を破壊し、一般に患者が当該欠損症を有する地域では、臨床医はプリマキンの投与を避けている。プリマキンの短期投与は、治療の完了を増し、有害事象を減少させる可能性がある。

本総説の著者は、1 年以上の三日熱マラリアの成人及び小児患者 4,377 例の 15 試験を対象とした。全例、赤血球期の感染にクロロキンが投与された後に、プリマキン 14 日間投与、プリマキン短期投与（3、5 又は 7 日間）、プリマキン高用量の週 1 回の 8 週間投与、プラセボあるいは未治療に割付けられた。12 試験で治療は管理指導された。エビデンスは 2013 年 10 月 8 日現在のものである。

6 ヶ月～1 年の再発は、プリマキン 14 日間の標準量投与に比べ、より短期間投与で高い (*moderate quality evidence*^b)。9 ヶ月間観察した 126 例の 1 試験に基づくプリマキンの毎週投与の再発件数が標準量投与と異なるのかどうか利用可能なエビデンスからは理解できない (*very low evidence*^d)。再発に対して、毎週投与及び標準量投与が同等に有効であるということを確認するためには、多数の患者でより実施された臨床試験を必要とする。4 試験の 6～15 ヶ月間の再発予防の点で、プリマキンの 5 日間投与は、プラセボ又は未治療と同じく効果がなかった (*high quality evidence*^d)。

プリマキン 14 日間投与は、プラセボよりも多数の患者の三日熱マラリアの再発を 12 ヶ月間に渡り予防した (*high quality evidence*^a)。

最新の総説は、三日熱マラリアの再発には WHO 推奨のプリマキン 14 日間投与がプリマキン短期投与よりも、より有効であることを支持している。プリマキンの重篤な有害事象は報告されなかった。

原著から一部抜粋、一部改変

a high quality evidence: 更なる試験が効果の推定の精度を変更することはない。

b moderate quality evidence: 更なる試験が効果の推定の精度に重要な影響を与えようである又は推定を変更する可能性がある。

c low quality: 更なる試験が効果の推定の精度に重要な影響を与えようがない又は推定を変更する可能性がある。

d very low evidence: 推定については非常に不確かである。

1.2.1.3.3 Primaquine therapy for Malaria

Baird ら(21)は、標準治療のプリマキン 15 mg/日、14 日間投与は三日熱マラリアの治療に有効でないことがあり、根治治療のためには高用量のプリマキン 30 mg/日を 14 日間投与することを推奨し、この推奨は CDC による推奨と一致していると記載している。

<p>Primaquine therapy for Malaria</p> <p>プリマキン治療 (1338~1339 ページ)</p> <p>標準治療</p> <p>過去 25 年間、数件の研究により、プリマキンの標準治療による有効性が評価された[45~55]。1977 年までの報告から、ニューギニア及びタイ以外の地域での三日熱マラリア感染に対する管理指導された治療の優れた有効性が確認されてきた (表 3)。</p> <p>管理指導の下、治療された 1,344 例のうち、再発したのはわずか 14 例 (1%) であったのに対し、非管理指導下で治療された 2,061 例では 449 例 (22%) が再発した (相対リスク、0.05 ; 95% CI、0.03~0.09 ; P < 0.0001)。同様に、ベトナム帰還兵 469 例の管理指導下の治療による再発の相対リスクは 0.23 (95% CI、0.12~0.46 ; P < 0.0001) であった。</p> <p>しかしながら、プリマキンは普遍的に有効ではない。過去 10 年間に、世界中の臨床医からプリマキンによる頻繁な治療失敗に不満の声が出ている。耐性の明白な証拠は未だ存在しないが、経験は我々にそのような警告に留意すべきであることを教えている。</p> <p>我々は、通常、標準治療の使用に助言し、代替え治療として 0.5 mg/kg/日、14 日間投与を推奨してきた。この推奨は、現在、CDC による推奨 (未公表データ、CDC) と一致している。</p> <p>標準治療の失敗</p> <p>プリマキンの標準治療失敗のエビデンスは、1944 年にニューギニアで感染した米国人兵士から分離された三日熱マラリアの Chesson 株を用いた初期の実験的感染から明らかになった[27]。表 2 にその 50 年前の研究の要約を示した。クロロキンあるいはキニーネと 15 mg の標準プリマキン投与により治療された 103 例中 26 例に再発が生じたのに対し、プリマキン 22.5 mg 又は 30 mg/日を 14 日間投与した 36 例中わずか 1 例の再発であった。高用量に関連した相対リスクは 0.11 であった (95 % CI、0.02~0.78 ; P < 0.005)。</p> <p>さらにタイの最近の試験でも類似した知見を示し、標準量のクロロキンとプリマキン 15 mg が投与された 81 例中 7 例 (18%) が 6 ヶ月以内に再発したのに対し、22.5 mg が投与され 86 例中ではわずか 1 例の再発であった[46]。</p> <p>他の試験[47]では、プリマキンの標準治療がされた 60 例中 10 例 (17%) で再発した。15 mg 投与と比較した 22.5 mg 投与の再発の相対リスクは 0.1 であった (95 % CI、0.01~0.71 ; P < 0.005)。</p> <p>アトバコン・プログアニル合剤 (Malarone ; GlaxoSmithKline) と併用して 30 mg/日、14 日間投与した試験では、タイ人患者 46 例の三日熱マラリアに有効であり、これら 46 例中 35 例を 12 週間追跡調査したところ、原虫血症の再発は、わずか 2 例 (奏効率 94%) であった[68]。</p> <p>三日熱マラリアには、プリマキン 22.5 mg 以上/日の用量を 14 日間投与すべきである (我々は 30 mg を好む)。あるいは、総投与量プリマキン 315 mg 以上で最長 8 週間投与すべきである[29, 42, 43, 48, 49]。</p> <p>Schwartz ら[70]は、体重が 80 kg 超のイスラエル人患者では標準的な成人用量 (15 mg/日、14 日間) 投与後の再発リスクが高いことを示した。ニュージーランド軍の軍医からは、東ティモールからの帰還兵で同一の現象を記載している (未公表データ)。体重 70 kg を超える患者には、少なくとも 1 日 0.5 mg/kg/日を投与すべきである。</p>

赤血球中の原虫の活性及び卵形マラリア (1340～1341 ページ)

卵形マラリア感染に対するプリマキン治療は、三日熱マラリア感染に対するものと同じである。

結論 (1342～1343 ページ)

- 15 mg/日を 14 日間投与の標準治療は、しばしば有効でないことがある。30 mg、14 日間が処方されるべきである、あるいは、乳児又は体重が 70 kg を超える患者には 0.5 mg/kg/日、14 日間が処方されるべきである。
- 食事と一緒にプリマキン投与は胃腸の忍容性を大いに改善する。
- プリマキン誘発性のメトヘモグロビン血症は軽度であり自己限定的（自然治癒する）である。
- 治療対象の患者では、治療量のプリマキンの忍容性は良好であり、かつ毒性はない。
- プリマキンは、G6PD 欠損では危険であり、G6PD の状況が不明な場合又は妊娠中に使用してはならない。
- プリマキン 15 mg の 5 日間投与は、三日熱マラリアの再発には有効ではない。

原著から一部抜粋

1.2.1.3.4 Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES

本総説(22)では、三日熱マラリアの根治治療のために、三日熱マラリアのプリマキンに耐性を示す熱帯株にはプリマキン0.5 mg/kg/日が最適であり、三日熱マラリアの温帯株にはプリマキン0.25 mg/kg/日で十分であるとしている。CDCも同様に、三日熱マラリアの耐性株には、プリマキンの高用量投与である0.5 mg/kg/日、14日間投与を推奨している。また、G6PD欠損症患者へのプリマキンの投与は重篤な有害事象をもたらす可能性があるとして記載されている。

Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES

2.抗マラリア薬としてのプリマキンの有効性 (41 ページ)

プリマキンは、以下の目的のために投与される。

- 最終的予防：最初の感染後、数週間から数年後に起こり得る、そして化学的予防下で感染した三日熱マラリア又は卵形マラリアの肝細胞期（ヒプノゾイト）原虫を予防するための推定治療、
- クロロキン又はACTのような赤血球期の殺シizont剤と併用した三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療

1940年代に米国で最終的予防の研究が始まり（41）、最終的に、クロロキン、メフロキン又はドキシサイクリン予防の直前2週間あるいはアトバコン・プログアニル予防の最終週の間にはプリマキン15 mg/日（0.25 mg/kg）14日間（総投与量210 mg）の併用が標準的な根治治療となった。1950年代初期に承認されたこの治療法は、韓国から帰還した溶血の可能性の高い米国黒人兵に安全な用量を投与するために開発された。プリマキンで生じた溶血性貧血は用量依存的であり、当時、安全に全ての患者に投与し得る成人用量として15 mg/日が選択された。

根治治療のために、最初に推奨されたプリマキン15 mg/日の14日間投与は、三日熱マラリアのいわゆる耐性株（多くは、東南アジア及びオセアニア）には有効でないことが判明した（96-102）。プリマキンの用量及び治療法に関する様々なガイドラインは、地域と国によって異なる。WHOは、現在、プリマキンに耐性を示す三日熱マラリアの地域（オセアニア及び東南アジア）では、プリマキン0.5 mg/kg/日（30 mg）、14日間（総投与量420 mg）の高用量を推奨している（68）。米国CDCも三日熱マラリアの根治治療のために、現在、30 mg/日を上回らないプリマキン0.5 mg/kg/日、14日間を推奨している（102）。インドや他の諸国では、プリマキンの5日間（14日間の代わりに）投与が有効であるというエビデンスはないにも関わらず、以前は5日間投与を推奨していたが、最近、これらの諸国での治療方針が14日間投与に変更された（Kamini Mendis, personal communication）。

2.2 三日熱マラリアの再発予防 (41 ページ)

三日熱マラリアの根治治療の有効性の評価は、再発パターン及び試験デザイン（例えば追跡期間）の変動により混乱してきた。根治治療の有効性は、治療期間よりもプリマキンの総投与量に依存しているように見える。熱帯株には0.5 mg/kg/日が最適であり、温帯株には0.25 mg/kg/日で十分である。三日熱マラリアの予防に、数か国で頻繁に使われている0.25 mg/kg/日の5日間投与は、実質的に14日間投与よりも有効ではない。根治治療に対する貧弱なアドヒランスは重要な問題である。高用量（>0.5 mg/kg/日）の短期投与（7～10日間）は、標準の14日間投与と同じように有効であるかもしれないが、より多くのエビデンスが必要とされる。

3. プリマキンの忍容性及び安全性 (61 ページ)

プリマキン投与例で報告された生命を脅かさない有害事象は、胃部不快感及びメトヘモグロビン血症（チアノーゼの有無に関わらず）、一方、重篤な有害事象は、急性の溶血性貧血及びヘモグロビン尿症である。プリマキン投与後の G6PD 欠損症の患者では生命を脅かす可能性がある状態であり、時々、治療の中止と輸血を要し、時に、腎不全の報告があり、数例で透析を要する。

3.3 プリマキン誘発性の溶血及び他の重篤な有害事象 (94 ページ)

プリマキンの安全性に関して、症例報告及び正式な臨床試験から、重篤な有害事象がリスク評価のためにデータ解析して検討された。プリマキンでは、計 14 例の死亡（恐らく 4 例は G6PD 欠損症の小児患者でのプリマキンの過量投与）、そして抗マラリア薬として使用されていたパマキンでは、17 例の死亡例が比較的短期間に報告された。G6PD が正常な患者では重篤な有害事象は生じなかった。従って、論文で報告された重篤な有害事象は、恐らく G6PD 欠損症の患者で生じたものである。有害事象の多くは、輸血の有無に関わらず急性の溶血性貧血であった。溶血は、しばしば貧血（必ずしも重篤ではないが）、ヘモグロビン尿症そして数例の腎透析を伴うことがある。

原著から一部抜粋

1.2.1.4 プリマキンの薬理学的分類及び作用機序

プリマキンによる三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制は、肝臓内に存在するヒプノゾイトに対する作用（ヒプノゾイト形成阻害、ヒプノゾイト活性化阻害など）によるものと推定される。この作用は、プリマキンによるミトコンドリアの電子伝達系の阻害が関与しているものと考えられている（[M 2.6.2 : 6]項を参照）。

また、プリマキンの作用機序については、WHO の 8-アミノキノリン化合物の安全性に関する総説(22)にも次のように紹介されている。

Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES

1.3 プリマキン

1.3.1 薬理 (30~31 ページ)

プリマキンは、抗マラリア薬として最も広く使用されている 8-アミノキノリン化合物であり、肝臓内に存在する三日熱マラリア及び卵形マラリアのヒプノゾイトに作用して殺滅することにより再発を予防する。その作用機序としては、シトクロム P450（特に CYP2D6）による 5-OH primaquine のような推定反応中間体への生体内変化が、抗マラリア活性及びその毒性の発現に重要であると考えられている。一方、モノアミン酸化酵素（MAO）により産生されるカルボキシル酸代謝物 carboxyprimaquine は、抗マラリア作用を有してはいない。

プリマキンの作用機序は、いまだ十分には解明されていないが、幾つかの仮説が存在する。そのうちの一つは、活性代謝物がマラリア原虫のミトコンドリア代謝を損傷し、呼吸鎖の電子伝達系としてのユビキノンの機能を妨げているというもので、別の仮説は、高反応性代謝物が細胞内で活性酸素を産生し、それが酸化的損傷を引き起こすというものである。

原著から一部抜粋、一部改変

1.2.2 臨床開発計画

今日まで、Sanofi 社が国内外で実施したプリマキンに関する臨床試験は存在しなかった。今般、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会から「三日熱マラリア及び卵形マラリアに急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の肝細胞中に残存する原虫（ヒプノゾイト）を殺滅する根治治療」の効能に関するプリマキンの開発要望があったこと、熱帯病治療薬研究班により国内で当該マラリアの日本人患者のデータを収集した臨床研究論文[5.3.5.4-1]が報告されたこと、さらに、本文書内1.2.1項及び1.2.2項に示した国内外のガイドライン、教科書、総説及び文献検索した臨床試験・研究論文等を検討した結果、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療薬としてのエビデンスが蓄積されていることから、本剤の承認申請が可能であると判断した。

以上のことから、今般、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に関するプリマキンの適応取得の申請を行うことを計画した。

1.2.2.1 国内の開発状況

プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリア感染者の再発抑制（根治療法）に必要となる薬剤であるが、国内では承認されておらず、また代替療法も存在しない。そのため、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）が、海外からプリマキンを輸入、保管し、基本的には、同研究班に所属する31の医療機関を通じて必要とする患者に既に提供している。また、臨床試験の実施が以下に示した理由により困難であった。このようなことから、今日まで国内でプリマキンの臨床開発が計画されることはなかった。

- プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの唯一の根治治療薬として、今日まで60年を超える期間、国内外で既に臨床使用されてきて、プリマキンの使用法は十分に確立されている。海外では、十分なエビデンスに基づきWHO、各国のガイドライン及び世界標準的な教科書に本剤の臨床使用が推奨されている。
- また、本邦ではプリマキンは未承認薬ではあるにも関わらず他に代替療法もないことから、海外と同様の用法・用量で再発治療目的に熱帯病治療薬研究班に所属する医療機関で長年治療が実施されてきている。同研究班が長年蓄積したデータに基づき、寄生虫症薬物治療の手引き(6)が作成され、本剤の臨床使用が推奨されている。
- 本邦では、既に土着マラリアの流行は制圧されており、現在、国内で発生するマラリアは、海外渡航して滞在中に感染するいわゆる輸入マラリアである。熱帯病治療薬研究班の報告書(23)(24)(25)(26)によれば、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、2007年17例、2008年8例、2009年13例、2010年19例と少なく、年間発症例数は20例にも満たなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

- プリマキンのエビデンスは既に海外で蓄積されているため、新たに本剤の有効性・安全性を評価する臨床試験の海外での実施は非現実的である。また、本邦での臨床試験の実施に関しては、必要な症例数の確保のために国内の症例数を考慮すると相当期間を要すると推測されるため、本来の日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会からの本剤の開発要望の主旨に沿わないものとなる。
- 本邦では、熱帯病治療薬研究班により 2003~2012 年に渡り蓄積されてきたプリマキンの三日熱マラリア及び卵形マラリア患者の臨床データを集計解析した臨床研究報告[5.3.5.4-1]を用いて、当該マラリア患者でのプリマキンの有効性の評価が可能であると考えられた。

1.2.2.2 海外の承認状況

サノフィ株式会社が海外で実施した臨床試験は特定されていない。しかしながら、海外では、本文書内4.4項に示したように三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に関するプリマキンの臨床試験により、本剤が肝細胞内に存在するヒプノゾイトを殺滅する根治治療薬であるとのエビデンスが蓄積され、WHO、CDC及び各国の治療ガイドラインでプリマキンの臨床使用が推奨されている(1.2.1.1項)。

海外では、下記に示したように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として既に承認されている。

- 米国では、三日熱マラリアの根治治療にプリマキン (15mg、14日間投与) が承認されている。
- カナダでは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制にプリマキン (15mg、14日間投与) が承認されている。なお、三日熱マラリアの根治治療には、高用量もしくは長期の治療が必要になることがあるとしている。
- コロンビアでは三日熱マラリアで承認されている。

1.2.2.3 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と学会からの要望

厚生労働省は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬について、2011年8月～9月に第2回目の要望募集を行った。

日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会からプリマキンの開発に関して、次のような要望がなされた。

プリマキンは、本邦では、厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業（輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究）班を通じて全国31ヶ所の医療機関のみで研究目的に使用が可能であり、同薬剤による副作用が生じた場合には医薬品副作用被害救済制度の対象とならず、また、これらの医療機関は都市部に偏在する傾向があり、必要な治療へのアクセスが困難である地域を認める。プリマキンは、世界標準的な治療薬であるにも関わらず、代替治療法がなく、臨床目的で入手できない本邦の現状は改善されるべきであり、プリマキンの承認を希望する。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

以上の背景を踏まえて、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会から成人及び小児マラリア患者を対象とした「三日熱マラリア及び卵形マラリアに急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の肝細胞中に残存する原虫（ヒプノゾイト）を殺滅する根治療法」の効能に関するプリマキンの開発要望が提出された。

2012年3月23日に開催された第11回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で当該要望を検討した結果、「その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」であり、かつ「既存の療法がない」ということから、医療上の必要性が高いと評価され、2012年4月6日付け厚生労働省医政局研究開発振興課長及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長の連名通知にてサノフィ株式会社に製造販売承認を取得するための開発要請がなされた。

1.2.2.4 本申請の適切性

本文書内1.2.2.3項に示した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6日付け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からのサノフィ株式会社への製造販売承認取得の開発要請により、本申請は行われるものである。

当該開発要請に対して、我々は、本文書内1.2.2.1項に示したように臨床試験の実施が困難であることを踏まえて、国内外で既に蓄積されたエビデンスを基に承認申請を行う可能性を検討した。その結果、プリマキンは、海外では、本文書内1.2.1.1.2項に示した海外ガイドライン(2)(9)(10)(11)(12)及び本文書内1.2.1.2.2項に示した世界標準的な教科書(16)(18)にて、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発抑制（根治療法）薬として、本剤の臨床使用が推奨され既に医療現場に供されている。国内では、本剤は、未承認薬であるにも関わらず、既に国内のガイドライン(6)、教科書(14)(15)で、その臨床使用が推奨されており、熱帯病治療薬研究班に登録されている医療機関を通じて、医療現場で実際に使用されている。また、表1に示した国内外の臨床試験・臨床研究論文13報から本剤の有効性が報告されている。これらのうち11報（5.3.5.1-1~7、5.3.5.4-1~3）から標準量（15mg/日又は0.25mg/kg/日、14日間投与）投与時の有効性が、5報（5.3.5.5.1-8、-9、5.3.5.4-1~3）から高用量（30mg/日又は0.5mg/kg/日、14日間投与）投与時の有効性が、3報（5.3.5.1-7、8及び5.3.5.4-4）から小児症例での有効性が、1報（5.3.5.1-8）からG6PD欠損症例にWHOガイドライン2010(2)が推奨する本剤の投与方法の有効性が報告されている。特に、Shimizuら（5.3.5.4-1）の報告は、熱帯病治療薬研究班により2003年～2011年に国内で収集された日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの臨床データであり、当該マラリアの根治療法に関する本剤の有効性及び臨床用量が示されている。

なお、これらの国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文13報のうち9報に安全性に関する記載はあったものの安全性評価は十分ではなく限界があったため、XXXXXXXXXX Sanofi 社が XXXXXXXXXX から XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX でのプリマキンの XXXXXXXXXX を要請され、1950年～2014年1月31日の間に文献検索し、当該 XXXXXXXXXX 資料の参考文献とした公表臨床論文（表2）を用いることとした。これらの参考文献中には、1950年以降の長年に渡り蓄積されたプリマキンの安全性情報が含まれているため、その豊富な海

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

外の安全性情報を日本人での安全性評価に用いても、日本人でのプリマキンの安全性を過少に評価することにはならないと考えたことから、当該安全性情報を日本人でのプリマキンの安全性評価に利用することは可能であると考えた。

以上、国内外のガイドライン・総説及び世界標準的な教科書で、プリマキンの臨床使用が推奨され、既に国内外の医療現場で実施使用され、また、国内外の臨床試験・臨床研究論文並びに[]の[]資料の参考文献から抽出した公表臨床試験論文から、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の承認申請が可能であると判断し、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療を目的としたプリマキンの効能効果の承認申請を行うこととした。

1.2.2.5 臨床試験に関する報告

三日熱マラリア及び卵形マラリア患者でのプリマキンの有効性及び安全性を検討するために、以下の方法で文献検索（図 1）し、国内外の臨床試験・臨床研究論文 12 報を抽出した。また、熱帯病治療薬研究班が今日までに蓄積し、三日熱マラリア及び卵形マラリアの日本人患者での再発抑制に及ぼす本剤の影響を検討した観察研究[5.3.5.4-1]による臨床研究論文 1 報が当該研究班から提供された。

海外の Peer-reviewed journal 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 のデータベースに検索 key word として ” primaquine” 、 ” malaria” 、 ” chloroquine” 、 ” relapse” 、 ” P.vivax or P.ovale” を用いて 2015 年 2 月 3 日に文献を検索した。

また、国内の Peer-reviewed journal 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に検索 key word として「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」を用いて 2015 年 2 月 3 日に文献を検索した。

有効性評価には、上記に示した臨床試験・臨床研究論文 13 報を使用し、安全性評価には、これらのうち 9 報を選択した。これら国内外の臨床試験・臨床研究論文 13 報の一覧を（表 1）に示し、その試験概略を[M2.7.3 表 2]に示した。また、Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスとして選択した海外論文 4 報は1.2.1.3項に示した。

図 1 - 文献検索の方法

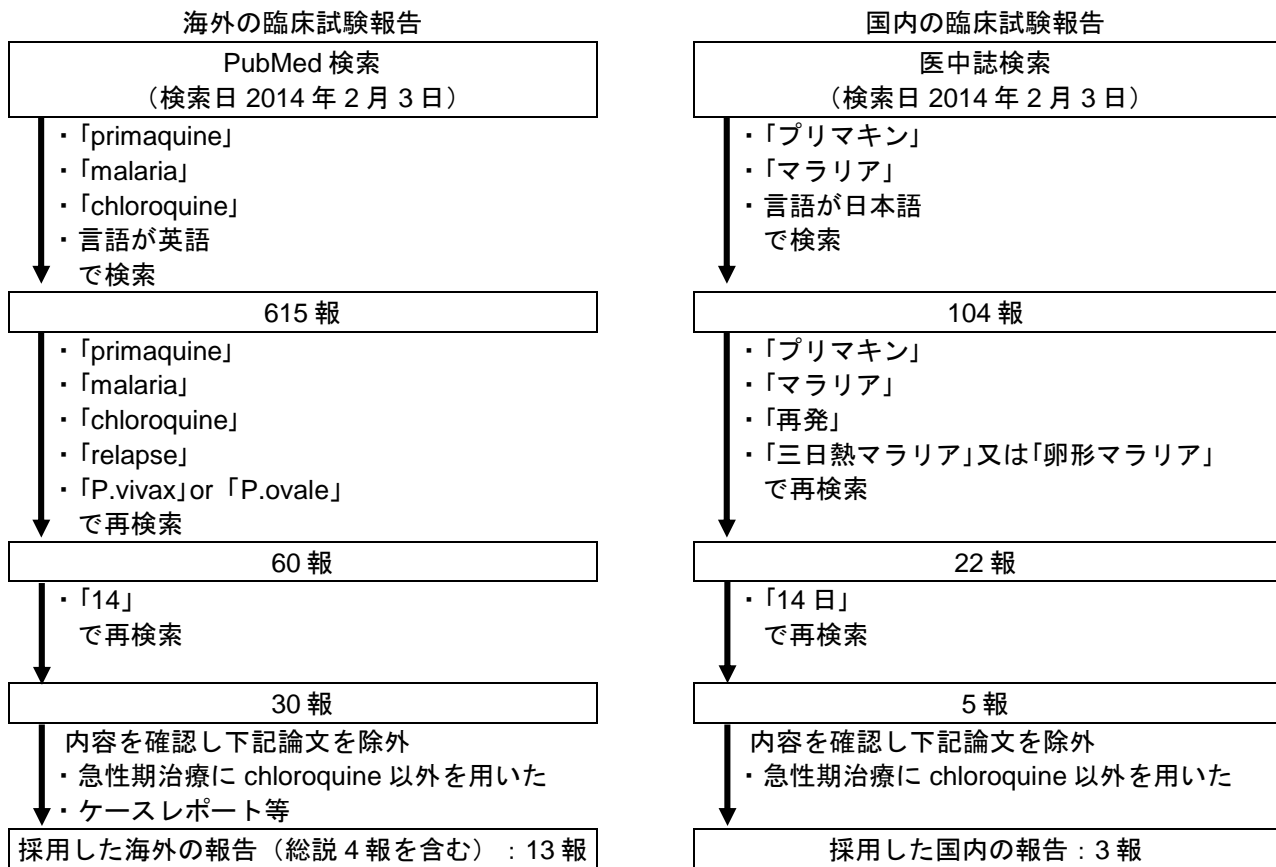


表 1 - 臨床試験及び臨床研究の公表論文の一覧表

添付資料番号	報告者 (年)	論文タイトル	有効性	安全性
5.3.5.1-1	Gogtay NJ ら (1999) インド 1 施設	Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in Plasmodium vivax infections	○	○
5.3.5.1-2	Rajgor DD ら (2003) インド 2 施設	Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with Plasmodium vivax malaria in Mumbai, India	○	—
5.3.5.1-3	Rowland M ら (1999) パキスタン 1 施設	Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan	○	○
5.3.5.1-4	Villalobos -Salcedo JM ら (2000) ブラジル 1 施設	In-vivo sensitivity of <i>Plasmodium vivax</i> isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine	○	○
5.3.5.1-5	Alvarez G ら (2006) コロンビア 2 地域	Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Colombia.	○	—
5.3.5.1-6	Carmona-Fonseca ら (2009) コロンビア 2 地域	Prevention of <i>Plasmodium vivax</i> malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days	○	○
5.3.5.1-7	Leslie T ら (2004) パキスタン 1 施設	Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria—a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment	○	○
5.3.5.1-8	Leslie T ら (2008) パキスタン 3 地域	A Randomised Trial of an Eight-Week, Once Weekly Primaquine Regimen to Prevent Relapse of <i>Plasmodium Vivax</i> in Northwest Frontier Province, Pakistan	○	○
5.3.5.1-9	Krudsood S ら (2008) タイ 1 施設	High-dose Primaquine against Relapse of <i>Plasmodium vivax</i> Malaria	○	○
5.3.5.4-1	Shimizu S ら (2015) 日本、30 施設	Optimal primaquine use for radical cure of Plasmodium vivax and Plasmodium ovale malaria in Japanese travelers- a retrospective analysis-	○	○
5.3.5.4-2	小林ら (2013) 日本、1 施設	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	○	○
5.3.5.4-3	Miura T ら (2005) 日本、1 施設	CLINICAL CHARACTERISTICS OF IMPORTED MALARIA IN JAPAN: ANALYSIS AT A REFERRAL HOSPITAL.	○	—
5.3.5.4-4	水野ら (2000) 日本、1 施設	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—	○	—

○ : 記載あり (安全性に関する記載はあるものの安全性評価としては不十分)、— : 記載なし

表 2 - ████████ の ████████ 資料中の参考文献から選択した臨床試験論文

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
1) 初回申請資料 (1952 年)			
1. 三日熱マラリアに実験的に感染した白人健康志願者を対象としたプリマキンの安全性及び毒性試験	総症例数^a ▶ Edgcomb ら(1950)/3 試験 ▶ Hockwald ら(1952)/1 試験	179 69 110	 (27) (28)
2) 三日熱マラリアでのプリマキンの安全性			
1. 成人患者又は健康成人での有害事象			
i. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) の単独投与	総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Archambeault ら (1954) ▶ Cowan ら (1964) ▶ Pukrittayakamee ら (2010) ▶ Nasveld ら (2002) ▶ Paul ら (2003) ▶ Binh ら (2009)	415,799 81 415,340 59 43 214 28 34	 (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35)
ii. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) とクロロキンの前投与あるいは併用投与	総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Jones ら (1953) ▶ Luxemburger ら (1999) ▶ Buchachart ら (2001) ▶ Walsh ら (2004) ▶ Coatney ら (1962) ▶ Arias ら (1989) ▶ Duarte ら (2001) ▶ Dunne ら (2005) ▶ Krudsood ら (2006) ▶ Greaves ら (1980) ▶ Schlossberg (1980)	1,318 175 480 ^b 34 342 12 10 11 50 102 71 30 1	 (29) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46)
iii. G6PD 正常の三日熱マラリア患者でのプリマキン (≤30 mg/日) とキニーネの前投与・併用投与	総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Cooper ら (1953) ▶ Sutanto ら (2013)	189 82 68 39	 (29) (47) (48)
iv. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) とドキシサイクリンとの併用又はアーテスネートの前投与	総症例数^a ▶ Elmes ら (2008) ▶ Krudsood ら (2008)	797 464 333	 (49) (50)
v. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン非臨床用量 (50 mg/日以上)	総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Pukrittayakamee ら (2010) ▶ Clyde ら (1977) ▶ Carmona-Fonseca ら (2009) ▶ Ebringer ら (2011)	386 18 42 12 92 222	 (29) (32) (51) (52) (53)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
2. 健康志願者を対象としたプリマキン長期投与での有害事象	総症例数^a	618	
i. プリマキン単独投与とプラセボとの比較	総症例数^a ▶ Soto ら (1998) ▶ Baird ら (2001) ▶ Fryauff ら (1995)	262 122 97 43	 (54) (55) (56)
ii. プリマキン単独投与とクロロキンとの比較	▶ Baird ら (1995)	45	(57)
iii. プリマキン単独投与とドキシサイクリンとの比較	▶ Schwartz ら (1999)	106	(58)
iv. プリマキンとクロロキンとの併用	総症例数^a ▶ Wittmer (1963) ▶ Soto ら (1999) ▶ Clayman ら (1952)	152 12 100 40	 (59) (60) (29)
v. プリマキンとドキシサイクリンの併用	▶ Shanks ら (1995)	53	(61)
3. G6PD 欠損症を対象とした有害事象			
i. G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与	総症例数^a	>64	
① アフリカ系 G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者	▶ Dern ら (1954b) ▶ Dern ら (1954a) ▶ Beutler ら (1954) ▶ Flanagan ら (1958) ▶ Alving ら (1960) ▶ Kellermeyer ら (1961) ▶ Degowin ら (1966) ▶ Fisher ら (1970)	3 21 1 3 1 9 >1 2	(62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69)
② 東洋系 G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者	▶ Aung-Thun-Batu ら (1970) ▶ Charoenlarp ら (1973) ▶ Everett ら (1977) ▶ Wilairatana ら (1999) ▶ Carr ら (2005)	2 3 15 1 2	(70) (71) (72) (73) (74)
ii. G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキンとクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートとの前投与・併用投与	総症例数^a	210	
① 白人、アフリカ系アメリカ人及び地中海人種の G6PD 欠損異型（潜在性 A-変異型及び B-変異型）を対象に検討したクロロキン・プリマキンの週 1 回投与	▶ Brewer ら (1967) ▶ Pannacciulli ら (1969) ▶ Ziai ら (1967) ▶ George ら (1967) ▶ Stevenson ら (1970)	24 25 4 4 1	(75) (76) (77) (78) (79)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
② アジア系又はブラジル系の変異型の G6PD 欠損患者を対象としたプリマキンとクロロキンの前投与又は併用投与	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Khoo ら (1981) ▶ Bangchang ら (1994) ▶ Jones ら (1953) ▶ Krudsood ら (2006) ▶ Karwacki ら (1989) ▶ Ramos ら (2010) ▶ Buchachart ら (2001) ▶ Looareesuwan ら (1999) b 	16 13 31 4 1 18 22 14	(80) (81) (36) (44) (82) (83) (38) (84)
③ アフリカ系アメリカ人の G6PD 欠損症の健康志願者 (潜在性 A-変異型) を対象としたプリマキン・アモジアキンの週 1 回の併用投与	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cahn ら (1962) 	15	(85)
④ タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者を対象としたアーテスネート前投与後のプリマキン投与	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Silachamroon ら (2003) 	18	(86)
4. 妊娠中及び授乳中の患者を対象とした有害事象	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dollery (1991) ▶ Briggs (2011) 	- -	(87) (88)
5. 小児患者の有害事象			
i. G6PD 正常小児集団	<p style="text-align: center;">総症例数^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hodgkinson ら (1961) ▶ Betuela ら (2012) ▶ Moore ら (2014) 	513 92 393 28	(89) (90) (91)
ii. G6PD 欠損症の小児集団	<p style="text-align: center;">総症例数^a</p>	288	
① G6PD 欠損症の小児患者を対象としたプリマキン週 1 回投与	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hodgkinson ら (1961) ▶ Ziai ら (1967) 	246 6	(89) (77)
② G6PD 欠損症の小児患者を対象としたプリマキン連日投与	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Abeyaratne ら (1968) ▶ Khoo ら (1981) ▶ Ramos ら (2010) 	21 7 8	(92) (80) (83)

a 総症例数は[M2.7.4:2.1.1.2]項の記載内容を基に計算した値を記載した

b G6PD 欠損症 31 例を除く

しかしながら、安全性評価に選択した 9 報のみでは、安全性評価の情報に限界があり、不十分であったため、[redacted]の[redacted]資料の参考文献から選択した公表臨床論文 (表 2) に基づきプリマキンの安全性の評価を行うこととした。なお、当該資料で選択した文献の検索方法について以下に示す。

文献検索は、Medline/Pubmed、Cochrane library、WHO ポータルサイトにより、key word にはプリマキン (タイトルまたは抄録) 単独か又は薬物動態、代謝、毒性、マラリアの検索用語 (全 field) を用いて実施した。関連文献の選択は、オンライン上で最初にタイトルで、次に抄録を用いて行われた。期間は 1952 年 1 月 1 日～2014 年 1 月 31 日に公表された論文に限定し、言語は英語又はフランス語に限定した。有効性及び安全性の項に含める基準は、三日熱マラリア及び熱帯熱マラリアとし、書簡、論説、症例報告 (安全性の項を除き) を除外し、さらにプリマキンはクリンダマイシンと併用してニューモシスチス肺炎の治療に用いられるため、ニューモシスチス・カリニに関するものも除外した。

また、Pubmed の「Related Articles (関連記事)」機能を用いて、プリマキンとの関連性の高い記事、主要 review の文献リストあるいは関連する原著をマニュアル検索し、さらには、Google でもマニュアル検索を行った。

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

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からサノフィ株式会社へプリマキンの開発要請がなされた。

医薬品医療機器総合機構との治験相談は実施されなかったが、この開発要請に基づいて今日までに、複数回の事前面談を行い、申請方針について助言を得た。

その主な内容は、本剤の申請に用いる臨床試験論文及び熱帯病治療薬研究班による臨床研究論文から構築される [REDACTED] に関するものであった。

機構は、プリマキンは新有効成分であり、 [REDACTED]

そのため、今回の承認申請では、 [REDACTED]

[REDACTED] 助言された。

[REDACTED] 助言を得た。

小児の用法用量については、臨床試験論文から示せるエビデンスには限界があるものの未承認薬・適応外薬の要望の記載通りとする意向を示したところ、熱帯病治療薬研究班等とも適宜検討するようにとのことであった。

効能・効果は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法とし、根治療法の内容は効能・効果に関連する使用上の注意に記載することを示した。また、卵形マラリアに関しては、臨床試験論文はなくレトロスペクティブな臨床研究論文しか存在せず、これらを使用せざるを得ない旨を説明し、了承を得た。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請には該当しない。

3 臨床薬理に関する概括評価

新たな試験は実施していない。詳細は[M2.7.2]を参照。

3.1 薬物動態

詳細は[M 2.7.2]を参照。

WHO の “Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES “(22)によれば、プリマキンの薬物動態に以下のように記載されている。

Safety of 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES(22)

1.3 プリマキン

1.3.1 薬理 (30~31 ページ)

コーカシアン及びタイ人 (G6PD 欠損症を含む) 健康被験者にプリマキンを単回経口投与したとき、コーカシアン及びタイ人の間あるいはG6PD正常及び欠損者の間で薬物動態に違いはみられず、投与後約1~2時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約4時間であった。

タイ人健康被験者にプリマキンを反復投与したときも同様な結果であった。

原著から一部抜粋、一部改変

このほか、プリマキンの薬物動態について、経口バイオアベイラビリティは96%、未変化体の尿中排泄率は1%未満であること、食事との同時投与によりバイオアベイラビリティが増大すること、キニーネとの同時投与によりクリアランスが低下することなどが報告されている ([M 2.7.2]を参照)。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

プリマキンの三日熱マラリア及び卵形マラリア再発抑制に関する有効性を1.2.2.5項に示した国内外の臨床試験論文・臨床研究論文 13 報 (5.3.5.1-1~9 及び 5.3.5.4-1~4) に基づき評価した。

なお、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、下記の 5.3.5.1-5、6 及び 7 のように「再発」と「新たな感染 (再感染)」を区別している場合は「再発現」と表記し、区別していない場合は「再発」と表記した。

4.2 試験デザイン及び方法

プリマキンの有効性評価のために選択した国内外の臨床試験論文・臨床研究論文 13 報 (5.3.5.1-1~9 及び 5.3.5.4-1~4) の試験デザイン並びに方法を以下に示す。

- 5.3.5.1-1 は、三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を本剤未投与群、本剤 5 日間投与群又は本剤 14 日間投与群に無作為に割付け検討した非盲検法による並行群間比較試験である。クロロキン投与後に、プリマキンが投与された群では本剤 15 mg が 5 日間又は 14 日間投与され、主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。
- 5.3.5.1-2 は、三日熱マラリア患者を対象にプリマキン未投与群又はプリマキン 14 日間投与群に無作為に割付け、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法による並行群間比較試験である。クロロキン投与後に、プリマキン 14 日間投与群では、プリマキン 15 mg が管理指導下に 14 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現 (再発及び再感染を含む) であった。他に、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析が行われ、また、プリマキンの血中濃度が測定された。追跡期間は 6 ヶ月間であった。
- 5.3.5.1-3 は、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響について、プリマキン 5 日間投与及びプリマキン 14 日間投与をそれぞれプリマキン未投与と比較した 2 試験 (5 日間投与試験及び 14 日間投与試験) の報告である。これら 2 試験ともに三日熱マラリア患者を対象とした無作為化非盲検法による並行群間比較試験である。全症例にクロロキン投与後に、5 日間投与試験ではプリマキン 0.25 mg/kg を 5 日間管理指導下に投与し、14 日間投与試験ではプリマキン 0.25 mg/kg を 14 日間管理指導下に投与した。これら 2 試験の主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であり、副次的な有効性評価項目は、再発までの期間であった。追跡期間は、それぞれ 1 年間であった。

- 5.3.5.1-4 は、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 5 日間投与による短期間投与群と 14 日間投与による標準投与群で比較した無作為化並行群間比較試験である。短期間投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 5 日間分割投与と併用して、プリマキンが 1 日目に 0.75 mg/kg、2、3 及び 4 日目に 0.5 mg/kg、5 日目に 0.25 mg/kg が投与され、標準投与群では、クロロキン 25 mg/kg を 3 日間で分割投与した後に、プリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。また、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析より再発及び再感染が検討された。追跡期間は 90 日間であった。
- 5.3.5.1-5 は、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をクロロキン投与後に、プリマキン 45 mg 群（3 日間投与）、105 mg 群（7 日間投与）又は 210 mg 群（14 日間投与）の 3 群に無作為に割付けて非盲検法により比較検討した並行群間比較試験である。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、同一症例での再発現の回数及び再発現までの期間であった。追跡期間は 6 カ月間であった。
- 5.3.5.1-6 は、三日熱マラリア患者を STD（標準用量）-14 群（プリマキン 3.5 mg/kg、14 日間投与）、STD-3 群（プリマキン 3.5 mg/kg、3 日間投与）、71%STD-3 群（プリマキン 2.5 mg/kg、3 日間投与）又は 50%STD-3 群（プリマキン 1.75 mg/kg、3 日間投与）に無作為に割付けて非盲検法により、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制効果を検討した並行群間比較試験である。クロロキンはプリマキンと併用投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間であった。追跡期間は 120 日間であった。
- 5.3.5.1-7 は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ群、プリマキン（0.25mg/kg、14 日間）の管理下投与群及び非管理下投与群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制に及ぼす影響を比較検討したプラセボ対照の群間比較試験である。クロロキンは割付け前に投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間及び再発現の回数であった。追跡期間は 9 カ月間であった。なお、年齢別に送別して、小児三日熱マラリア症例でのプリマキンの再発に及ぼす影響も検討された。
- 5.3.5.1-8 は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ群、プリマキン 14 日間投与群又はプリマキン 8 週間投与群の 3 群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法によるプラセボ対照の並行群間比較試験である。クロロキン投与と同時にプリマキン 14 日間投与群では本剤の高用量である 0.5mg/kg/日が 14 日間、プリマキン 8 週間投与群では WHO ガイドライン 2010(2)が G6PD 欠損例に推奨する 0.75mg/kg/週が 8 週間投与された。また、小児三日熱マラリア症例の再発抑制に及ぼすプリマキンの影響につ

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

いても検討された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの治療失敗であり、副次的な有効性評価項目は、三日熱マラリア症状発現の頻度、累積治療失敗率であった。追跡期間は11ヵ月間であった。

- 5.3.5.1-9は、三日熱マラリア患者を対象に、マラリアの急性期にアーテスネートを投与した後にプリマキンの高用量投与（30mg/日）の6群（5、7、9、11、14日間投与又は1日2回7日間投与）に無作為に割付けて、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法による並行群間比較試験である。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は28日間であった。
- 5.3.5.4-1は、国内で2003～2012年に熱帯病治療薬研究班にて収集した日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者を対象にして、根治治療のためのプリマキンの至適用量並びに安全性プロファイルを検討したケースコントロール研究である。有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発（治療失敗）であった。追跡期間は、本剤投与後最低1年間であった。
- 5.3.5.4-2は、国立国際医療研究センター病院にてプリマキンが投与された日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアを対象として、プリマキンの副作用及び投与量を検討したケースコントロール研究である。有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発であった。追跡期間は6ヵ月間以上であった。
- 5.3.5.4-3は、東京大学医科学研究所附属病院（医科研病院）でプリマキンが投与されたマラリア患者（熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリア等）を対象としたケースコントロール研究である。これらのうち日本人三日熱マラリア患者の再発例に関する検討が示された。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間及び卵形マラリアの有効性に関する記載はなかった。
- 5.3.5.4-4は、国内の15歳以下の小児マラリアに関して過去20年間に渡りアンケート調査によるケースコントロール研究である。小児マラリア症例のマラリア原虫種、治療薬、再発、予後等に関して検討されたが、プリマキンの投与量及び追跡期間に関する記載はなかった。

4.3 海外臨床データの利用

日本人の健康成人又は三日熱マラリア患者で薬物動態を検討したデータはなかったが、タイ、ベトナム、英国、オーストラリア、インド及び韓国で、健康成人あるいは三日熱マラリア患者を対象として薬物動態が検討されていた（[M 2.7.2]）。これらのデータから、アジア人種とCaucasianの薬物動態の類似性を比較検討した（表3）。

英国で実施された健康成人を対象とした臨床薬物動態試験（プリマキン15mg、30mg及び45mgを単回投与）から、プリマキンのバイオアベイラビリティは96%であり、血漿中プリマキンのAUCは用量依存的に増加を示したことが報告されている。

Fletcher らは、タイの健康成人及び Caucasian の健康成人にプリマキン 45mg を単回投与時の薬物動態に両者間で明らかな違いがなかったと報告(93)し、Ward らも、タイの健康成人にプリマキン 15mg を 14 日間反復投与時の薬物動態を Caucasian と比較して著しい違いはなかったと報告している(94)(95)。

また、タイの健康成人にプリマキン 45mg 単回投与した時の C_{max} あるいは AUC(96)(93)は、Caucasian の健康成人(95)(97)と大きく異なることはなく、プリマキン 30mg の空腹時の単回投与では、 C_{max} あるいは AUC もベトナムの健康成人男子(98)と Caucasian の健康成人男子(95)の間で同様に差異はなかった。

Bhatia らは、三日熱マラリア患者と健康成人の薬物動態に違いはないと報告(99)し、Bangchang らは G6PD 欠損の有無にかかわらず三日熱マラリア患者でのプリマキンの薬物動態が異なることはないと報告している(100)。プリマキン 15mg をタイ及び英国の健康成人に単回投与（空腹時）した時の薬物動態(94)(95)は、タイ及びインドの三日熱マラリア患者に同様にプリマキンを投与した時の薬物動態(100)(99)に違いはみられなかった。三日熱マラリアの韓国人患者（兵士）で血漿中プリマキン濃度の高値及び代謝物の血漿中カルボキシプリマキン濃度の低値が示されていることから、プリマキンの薬物動態に及ぼす遺伝的要因の影響の可能性を排除できないと報告(101)とされているものの、アジア人種であるタイ人、インド人及びベトナム人の間の本剤の薬物動態プロファイルには大きな違いはないものと考えられた。

以上、プリマキンの薬物動態は線形性であり、バイオアベイラビリティも高く、プリマキンの薬物動態はアジア人種と Caucasian の間で大きく異なることはなく、また、タイ人、インド人及びベトナム人のアジア人種間でも明らかな違いはなかったことから、同じアジア人種である日本人の薬物動態も同様の挙動を示すものと推測される。

表 3 - プリマキンの薬物動態

Race (Country)	Fast /Fed	Gender	N	Dose (mg)	Administration (Day)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Ref.
Healthy volunteers										
Asian (Thailand)	Fast	male	5	15	RD (D1)	65±34	468±229	2±1	4.4±1.4	(94)
					RD (D14)	66±27	443±233	2±1	4.3±1.5	
Asian (Thailand)	Fast	male	9	45	SD (D1)	167	NA	2	6.1	(96)
Caucasian (England)	Fast	male	5	15	SD (D1)	53±25	500±100	2±1	5.9±2.1	(95)
		male	5	30	SD (D1)	104±25	1200±200	3±1	7.4±2.5	
		male	5	45	SD (D1)	176±43	1700±400	2±1	1.7±0.4	
Caucasian (England)	Fast	male	5	45	SD (D1)	153.3±23.5	NA	3±1	7.1±1.6	(97)
Asian (Thailand)	Fast	male	6	45	SD (D1)	NA	1682±455	NA	3.7±0.7	(93)
Caucasian (Thailand)	Fast	male	6	45	SD (D1)	NA	1661±270	NA	6.3±1.4	(93)
Asian (Vietnam)	Fed	male	17	30	RD (D14)	122	917*	2.0	6.1	(102)
		female	17	30	RD (D14)	212	1909*	3.0	6.8	
	Fast	male	10	30	SD (D1)	120	1094	2.0	7.9	(98)
		female	10	30	SD (D1)	135	1364	1.8	8.0	
Caucasian (Australia)	Fed	male	9	30	SD (D1)	93±26	1105±475	2.9±0.8	8.0±2.5	(103)
		female	9	30	SD (D1)	115±38	1240±444	2.2±0.9	8.0±2.2	
Patients										
Asian (Thailand)	NA	male (G6PD normal)	13	15	SD (D1)	57.7±7.7	547±70	2.2±0.6	6.4±1.9	(100)
Asian (India)	Fast	male	7	15	RD (D1)	50.7±21.2	480±260	2.3±1.1	5.6±1.0	(99)
					RD (D14)	49.7±14.4	490±190	2.1±0.9	5.8±0.9	
Asian (Korea)	Fed	male	30	15	SD (D1)	282±177	1970±1360	NA	3.76±1.80	(101)

SD: Single dose, RD: Repeated doses, *AUC_(0-24h), NA:記載なし

海外の臨床試験論文 (5.3.5.1-1~7) から、プリマキンの標準量 (15 mg/日 (又は 0.25 mg/kg/日)、14 日間) 投与は三日熱マラリアの再発を抑制し、国内の臨床研究論文 (5.3.5.4-1~3) から、同様に本剤の標準量投与による三日熱マラリアの再発抑制が報告されている。また、国内外の臨床試験論文 (5.3.5.1-8, 9) ・臨床研究論文 (5.3.5.4-1, 3) から本剤の高用量 (30 mg/日 (又は 0.5 mg/kg/日)、14 日間) 投与でも、三日熱マラリアの再発が抑制されたことが示されている。

これらのことから、プリマキンによる三日熱マラリアの再発抑制に関する有効性のプロファイルは国内外ともに類似していると考えられた。

プリマキンの安全性に関しては、国内の臨床研究論文 1 報 (5.3.5.4-1) で肝機能障害が報告されたのみであり、海外の臨床試験論文 3 報 (5.3.5.1-1、4、8) で、悪心、皮疹、頭痛、回転性めまい、腹痛、悪心並びに G6PD 欠損症に伴うヘモグロビン減少が報告されていた。

しかしながら、以上のように、今回のプリマキンの承認申請に用いた臨床試験論文及び臨床研究論文から本剤の安全性に関する情報量は少なく限界があった。

そのため、Sanofi 社が [REDACTED] から [REDACTED] でのプリマキンの [REDACTED] を要請され、作成した [REDACTED] 資料中の臨床試験論文に基づき安全性を評価した。当該 [REDACTED] 資料中の臨床試験論文は、1950 年～2014 年 1 月 31 日までに公表されたものである (表 2)。

これらの臨床試験論文の対象は、G6PD 正常の三日熱マラリア患者/健康志願者 (成人・小児を含む) あるいは G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者/健康志願者 (成人・小児を含む) であった。投与量は、プリマキンの臨床用量である 30 mg/日を超え、投与期間も 2 週間超える安全性情報も含まれていた。

以上の臨床試験論文で報告された有害事象は、死亡例も含めて、急性の溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、チアノーゼなどの血液障害、腹部仙痛、嘔吐、下痢などの胃腸障害、めまい、頭痛などの神経障害、皮疹などの皮膚障害などであり、安全性に関する情報が豊富であった (5.4.2 項を参照)。

本剤の承認申請に用いた臨床試験・研究論文からは、限定的な安全性情報のために日本人患者でのプリマキンの安全性を評価することはできなかった。しかしながら、[REDACTED] 資料で参考とした臨床試験論文中には、1950 年以降、長年蓄積されたプリマキンの安全性情報が含まれているため、その豊富な海外の安全性情報を日本人での安全性評価に用いても、日本人でのプリマキンの安全性を過少に評価することにはならないと考えた。日本人でのプリマキンの安全性評価に、これらの海外の安全性情報を利用することは妥当であると考えた。

以上のことから、海外の臨床試験論文を日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの患者の有効性評価に利用することは可能と考えた。また、同様に、海外の臨床試験論文並びに [REDACTED] 資料中の参考文献からの安全性情報を日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者の安全性評価に利用することも可能であると考えた。

4.4 有効性の結果

プリマキンの有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報の有効性について以下に記載する。また、これらの有効性の概要の一覧表を (表 4) に示す。

4.4.1 主要解析

国内外の臨床試験論文及び研究論文では、主要な有効性評価項目を定義していなかったため、本剤は三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治を、その治療目的とすることから、プリマキンの主要な有効性評価項目を三日熱マラリアの再発（再発現）率又は卵形マラリアの再発（再発現）率とした。

プリマキンの標準量投与によりプリマキンの有効性を検討した報告は7報、高用量投与により検討した報告は2報であった。また、WHO ガイドライン 2010(2)が推奨する G6PD 欠損に関するプリマキンの投与方法を用いて本剤の有効性を検討した報告が1報、小児症例で有効性を検討した報告が3報、卵形マラリアに関する報告が国内臨床研究論文3報であった。

4.4.1.1 プリマキンの標準量投与による有効性

プリマキンの標準量（15 mg/日又は 0.25 mg/kg）の14日間投与により本剤の有効性を検討した臨床報告は、海外臨床試験論文の7報（5.3.5.1-1~7）及び国内臨床研究論文の2報（5.3.5.4-1 及び 2）であった。これら9報の有効性の要約を以下に示す。

- Gogtay NJ らの報告（5.3.5.1-1）

三日熱マラリア患者242例を本剤未投与（A）群、5日間投与（B）群又は14日間投与（C）群に無作為に割付けて、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した。クロロキン投与後に、プリマキン投与群では本剤15 mgが5日間又は14日間投与され、追跡期間は6ヵ月間であった。

各投与群の再発例数は、A群11.7%（7/60例）、B群25.8%（16/62例）、C群0%（0/63例）であり、プリマキン14日間投与群では再発例がみられずに有効性が示されたが、プリマキン5日間投与群では再発を抑制できず無効であった。

- Rajgor DD らの報告（5.3.5.1-2）

三日熱マラリア患者273例を対象にプリマキン未投与群又はプリマキン15 mg、14日間投与群に無作為に割付け、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した。クロロキン投与後に、プリマキン投与群では、プリマキン15 mgが管理指導下に14日間投与された。追跡期間は6ヵ月間であった。

再発現例は、プリマキン未投与群13例、プリマキン14日間投与群6例で、再発現率は、それぞれ9.2%及び4.6%であった。なお、PCR-SSCP法による遺伝子型解析の結果、プリマキン14日間投与群の真の再発は131例中3例（2.29%）であった。

- Rowland M らの報告（5.3.5.1-3）

プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響について、プリマキン5日間投与（0.25 mg/kg）及びプリマキン14日間投与（0.25 mg/kg）をそれぞれプリマキン未投与と比較した2試験の報告である。2試験ともにパキスタンのアフガニスタン難民キャンプで実施された無作為化非盲検法による並行群間比較試験であり、5日間投与試験は三日熱マラリア患者500例を、14日間投与試験は三日熱マラリア患者200例を対象とした。追跡期間は1年間であった。

プリマキン 5 日間投与試験では、再発率は、プリマキン未投与群で 52% (129/250 例)、プリマキン投与群で 51% (128/250 例) であった。2 回目の再発率は、プリマキン未投与群で 23% (58/250 例)、プリマキン投与群で 21% (52/250 例) であった。両群間の再発率に有意差はなかった。

プリマキン 14 日間投与試験では、再発率は、プリマキン未投与群で 49% (49/100 例)、プリマキン投与群で 32% (32/100 例中) であった ($\chi^2=6$, d.f.=1, p=0.014)。2 回目の再発率は、プリマキン未投与群 25%、プリマキン投与群で 2% であった ($\chi^2=17$, d.f.=1, p<0.001)。

以上、プリマキン 5 日間 (0.25 mg/kg) 投与よりも、プリマキン 0.25 mg/kg の 14 日間投与は三日熱マラリアの再発抑制に有効であることが示された。

• Villalobos-Salcedo JM らの報告 (5.3.5.1-4)

三日熱マラリア患者 79 例を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン短期間 (5 日間) 投与群と標準 (14 日間) 投与群に無作為に割付けた並行群間比較試験であり、追跡期間は 90 日間であった。

短期間投与群の 8 例 (8/30 例 : 27%) 及び標準投与群の 2 例 (2/31 例 : 6.5%) で、30 日目から 90 日目までの間に血中マラリア原虫が検出され、再発例であると推定された。なお、遺伝子型解析の結果から短期間投与群の 2 例は、実際には再発ではなく再感染の可能性が高い症例であると考えられた。

三日熱マラリアの再発率は、短期間投与群 (プリマキン 2.5 mg/kg、5 日間分割投与) よりも標準投与群 (プリマキン 0.25 mg/kg、14 日間投与) で低かった。

• Alvarez G らの報告 (5.3.5.1-5)

三日熱マラリア患者 210 例を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 45 mg 群 (15 mg×3 日間投与)、105 mg 群 (15 mg×7 日間投与) 及び 210 mg 群 (15 mg×14 日間投与) の 3 群に無作為に割付けて非盲検法により比較検討した。

追跡期間 6 ヶ月間の血中マラリア原虫の再発現率は、プリマキン 210 mg 群 (17.6%) では、プリマキン 45 mg 群 (45.1%) 及びプリマキン 105 mg 群 (36.6%) よりも有意に低く、新たな血中マラリア原虫の発現を抑制したと考えられた。

以上、プリマキン 15mg の短期間投与 (3 日間及び 7 日間) では有効性は示されなかったが、プリマキン 15mg、14 日間投与の有効性が示された。

• Carmona-Fonseca J らの報告 (5.3.5.1-6)

三日熱マラリア患者 188 例を STD-14 (プリマキン 0.25 mg/kg/日×14 日間投与) 群、STD-3 (プリマキン 1.17 mg/kg/日×3 日間投与) 群、71%STD-3 (プリマキン 0.83 mg/kg/日×3 日間投与) 群又は 50%STD-3 (プリマキン 0.58 mg/kg/日×3 日間投与) 群に無作為に割付け、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制効果を非盲検法により比較検討した。追跡期間は 120 日間であった。

120 日間の追跡期間中の再発現 (再発及び新たな感染) 率は、STD-14 群で 14.7%、STD-3 群で 56.9% であった。71%STD-3 群及び 50%STD-3 群の投与では、初発後 120 日以内に 48% を超える症例が再発を来した。

以上、三日熱マラリアの再発抑制には、プリマキンの 0.25 mg/kg×14 日間投与 (STD-14) は有効であったが、標準総投与量の 3 日間分割投与 (STD-3) は中止するべきであり、また、プリマキンの標準総投与量を下回る量の 3 日間分割投与は再発抑制に無効であった。

• Leslie T らの報告 (5.3.5.1-7)

三日熱マラリア患者 595 例を対象に、プラセボ群、プリマキン (0.25 mg/kg、14 日間) の管理下投与群及び非管理下投与群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制に及ぼす影響を比較検討した。主な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現 (再発及び新たな感染) であった。

追跡期間 9 ヶ月間の再発現率はプラセボ群 40.6%、プリマキンの管理投与群で 19.0% (調整オッズ比 (95%信頼区間) : 0.35 (0.21~0.57)、 $p < 0.01$ 、以下、同様)、非管理投与群で 19.7% (0.37 (0.23 ~ 0.59、 $p < 0.01$) であり、三日熱マラリアの新たな症状を管理投与群及び非管理投与群共に同様に抑制していると考えられた。

以上、プリマキン 0.25mg/kg/日の 14 日間投与による三日熱マラリアの再発抑制に対する有効性が示された。

• Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1)

日本国内で 2003~2012 年に熱帯病治療薬研究班に登録された 30 施設の医療機関から収集された日本人の三日熱マラリア 75 例及び卵形マラリア 19 例を対象にして、プリマキンの根治治療のための至適用量並びに安全性プロファイルを検討したケースコントロール研究である。主な有効性の評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発 (治療失敗) であり、追跡期間は、本剤投与後最低 1 年間であった。

三日熱マラリア 75 例 (標準量 34 例、高用量 33 例、その他 6 例、不明 2 例) のうち 70 例で再発を認めなかったが、5 例で最低 1 回の再発を認め、その再発率は 6.7% (5/75 例) であった。これら 5 例の再発例は、いずれも標準量 (15 mg/日×14 日間) 投与例であった。卵形マラリア 19 例 (標準量 14 例、高用量 4 例、不明 1 例) での再発はなかった。

標準量投与例 48 例のうち 43 例で再発を認めなかったが、5 例 (10.4% (5/48 例)) で再発を認め、高用量が投与された症例 (38 例) での再発を認めなかった。

標準量が投与されていた三日熱マラリア再発例 5 例のうち、パプアニューギニアでの感染例 1 例及び体重不明 1 例を除いた再発例での体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg を下回っていた。

三日熱マラリアの根治治療には体重当たりの総投与量 3.5 mg/kg を要するとの報告(104)(105)がある。体重 60 kg の患者でのプリマキン標準量 (15 mg/日×14 日間) 投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg に相当するので、プリマキンに対する耐性を示す地域での感染を除き、体重 60 kg 未満の三日熱マラリア症例では、標準量投与による有効性が期待できる可能性があると考えられる。

以上、三日熱マラリアの治療には、プリマキンの標準量の投与は有効であると考えられたが、感染地域又は体重を考慮したプリマキンの投与量に留意する必要もある。卵形マラリアの根治治療には、

国内外のガイドラインあるいは教科書でも推奨されているプリマキンの標準量の投与が支持される可能性があるものと考えられた。

- 小林らの報告 (5.3.5.4-2)

国立国際医療研究センター病院にてプリマキンが投与された三日熱マラリア13例及び卵形マラリア5例を対象として、プリマキンの副作用及び投与量を検討したケースコントロール研究である。

6ヵ月以上の追跡期間中、18例中17例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された9例(三日熱マラリア4例の1例で再発、卵形マラリア5例には再発例はなかった)中、ブラジルから帰国後の三日熱マラリア1例に再発を認めた。当該症例は再発後、メフロキン投与終了2日後から、プリマキン塩基30mg/日、14日間投与し、その後12ヵ月間、再発を認めなかった。

以上、プリマキンの標準量投与は、三日熱マラリアの再発抑制に有効性を示すと考えられた。しかしながら、プリマキン低感受性株が分布している感染地域を考慮して、本剤の投与量を選択する必要が示唆された。

4.4.1.2 プリマキンの高用量投与による有効性

プリマキンの高用量(30mg/日又は0.5mg/kg)14日間投与により三日熱マラリアの再発抑制を検討した報告は、海外臨床論文が2報(5.3.5.1-8及び9)及び国内臨床研究報告が2報(5.3.5.4-1及び2)、また、標準量投与から高用量投与に変更した国内臨床研究報告が2報(5.3.5.4-1及び3)あった。

- Leslie Tらの報告 (5.3.5.1-8)

三日熱マラリア患者200例を対象に、プラセボ群、プリマキン14日間投与群(0.5mg/kg/日)及びプリマキン8週間投与群(0.75mg/kg/週)の3群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法によるプラセボ対照の群間比較試験である。追跡期間は11ヵ月間であった。

プラセボ8週間投与群の22/71例(31.0%)、プリマキン14日間投与群の1/55例(1.8%)及びプリマキン8週間投与群の4/75例(5.1%)が治療失敗(三日熱マラリアの症状発現)例であった。多変量ロジスティック回帰分析から調整オッズ比(AOR)は次の通りであり、プリマキン8週間投与群は、プラセボ8週間投与群よりも優れており(AOR 0.05 (95%CI: 0.01~0.2)、 $p < 0.001$)、プリマキン14日間投与群も同じくプラセボよりも優れていた(AOR 0.01 (95%CI: 0.002~0.1)、 $p < 0.001$)。プリマキン14日間投与群の治癒率は、プリマキン8週間投与群よりもわずかに高くみえた(AOR 3.8 (95%CI: 0.4~36.7)、 $p = 0.3$)が、本試験では同等性あるいは優越性を示すには検出力が不十分であった。

以上、プリマキンの高用量投与は、三日熱マラリアの再発抑制に有効であると考えられた。

- Krudsood Sらの報告 (5.3.5.1-9)

三日熱マラリア患者399例を対象に、マラリア急性期にアテスネート投与後にプリマキン高用量投与(30mg/日)の6グループ(5、7、9、11、14日間投与又は1日2回7日間投与)に無作為に割付けて、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法による群間比較試験である。グル

ープ1~5は、プリマキン30mg/日が、それぞれ5、7、9、11及び14日間投与され、グループ6はプリマキン30mgが1日2回、7日間投与された。追跡期間は28日間であった。

プリマキンの投与期間が、それぞれ5、7及び9日間のグループ（グループ1、グループ2及びグループ3）で再発し、その再発率はグループ1で15%、グループ2で11%、グループ3で4%であった。投与期間が、11日間及び14日間のグループ（グループ4及びグループ5）では再発せず、これらのグループでの再発率0%であった。プリマキン30mgが1日2回、7日間投与されたグループ6では、49例中2例で再発が生じ、再発率は4%であった。グループ5（30mg/日14日間投与）の再発率は、グループ1（ $p=0.003$ ）及びグループ2（ $p=0.014$ ）の再発率と有意な差があった。追跡期間中（28日間）の治癒率は、グループ1で85%、グループ2で89%、グループ3で94%、グループ4で100%、グループ5で100%及びグループ6で96%であった。

以上、アーテスネート5日間投与に続く、プリマキン30mg/日の14日間投与は、三日熱マラリアの再発抑制に有効であった。

● Shimizu Sらの報告（5.3.5.4-1）

高用量投与例では、三日熱マラリアの再発を認めなかった（また、30mgが投与された小児三日熱マラリア症例1例での再発も認めなかった）。標準量投与例で三日熱マラリアが再発した5例のうち1例を除き、3例では15mg/日14日間から30mg/日14日間に増量して治癒し、1例ではプリマキン15mg/日の24日間投与を2回行い治癒した（試験デザイン及び方法は、4.2項を参照）。

プリマキンの投与量を増量あるいは投与期間を延長することにより、三日熱マラリア再発を治癒することが示された。

● 小林らの報告（5.3.5.4-2）

プリマキンが投与された三日熱マラリア13例及び卵形マラリア5例を対象として、プリマキンの副作用及び投与量が検討された。6ヵ月間以上の追跡期間中、18例中17例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された9例中1例に再発を認めた。当初からプリマキンの高用量を選択した9例は、パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアでの感染例であり、再発を認めなかった（試験デザイン及び方法は、4.2項を参照）。

以上、プリマキンの高用量投与は、三日熱マラリアの再発抑制に有効であると考えられた。

● Miura Tらの報告（5.3.5.4-3）

プリマキンが投与されたマラリア患者170例（熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア等）中に、日本人三日熱マラリア患者38例及び卵形マラリア患者11例が含まれ、日本人三日熱マラリア患者の再発抑制に関して検討された。

日本人三日熱マラリア患者のうちプリマキンが投与された36例中28例で再発を抑制できたが、プリマキン15mgが投与された8例（22.2%：8/36例）で再発した。再発した8例は、初回にプリマキンの標準量（15mg/日）が投与されており、その後、本剤を30mg/日に増量し又は本剤の標準量を長期

間投与して、好ましい効果が得られた。これら再発例のうち 6 例 (75.0%) は、オセアニア、主にパプアニューギニアでのマラリア感染例であった。

以上、プリマキンの標準量投与による再発抑制に関する有効性は示されてはいるものの、特にパプアニューギニアでの三日熱マラリア感染例では再発し、プリマキンの高用量投与あるいは長期間投与が必要であることが示唆された。

4.4.1.3 G6PD 欠損に関するプリマキンの有効性

G6PD 欠損に関する臨床論文は Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]の 1 報のみであった。試験デザイン及び方法は4.2項に示した。軽度から中等度の G6PD 欠損症に WHO ガイドライン 2010(2)が推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与がプリマキン 14 日間投与又はプラセボと比較検討された (G6PD 欠損症患者 1 例がプリマキン 8 週間投与群 (0.75 mg/kg/週) に含まれていた)。プリマキン 8 週間投与 (0.75 mg/kg/週) は、プラセボに比し三日熱マラリアの有意な再発抑制を示した (4.4.1.2項を参照)。

また、Alving らにより、G6PD 欠損症の三日熱マラリア (Chesson 株) 感染患者に 4-アミノキノリンと併用してプリマキン 60、45 又は 30 mg/週 (それぞれ 51、40 及び 61 例) を 8 週間投与し、治療失敗率は各々 6%、10% 及び 56% であり、溶血の点からも 45 mg/週の 8 週間投与は有効であると報告された(66)。

4.4.1.4 小児症例でのプリマキンの有効性

小児症例の有効性評価には海外臨床報告が 2 報 (5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8) 及び国内臨床研究報告が 1 報 (5.3.5.4-4) を用いた (これら 3 報の試験方法は、4.2項を参照)。

Leslie T らの報告[5.3.5.1-7]によれば、管理投与 (プリマキン 0.25 mg/kg、14 日間投与) 群の 3-5 歳の年齢層でのプラセボ群に対するオッズ比は 0.34 (95%CI (0.16~0.75)、 $p<0.01$)、6~10 歳の年齢層で 0.31 (95%CI(0.14~0.67)、 $p<0.01$) であり、非管理投与 (プリマキン 0.25 mg/kg、14 日間投与) 群の 3~5 歳の年齢層でオッズ比は 0.46 (95%CI (0.21~1.00)、 $p<0.05$)、6~10 歳の年齢層で 0.32 (95%CI (0.14~0.75)、 $p<0.01$) であった。管理投与群及び非管理投与群の 3~5 歳及び 6~10 歳の年齢層では、プラセボ群に比べ三日熱マラリアの発現率が有意に低かった。なお、11~15 歳及び 15 歳を超える年齢層では、症例数が少なかったため、有意ではなかった。

以上、プリマキンは、小児患者 (3~5 歳及び 6~10 歳) の三日熱マラリアの発現率を管理投与群及び非管理投与群いずれの群でも、プラセボ群に比べ有意に抑制し本剤の有効性が示された。

Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]では、年齢別の治療失敗率は、3~10 歳の層では、プラセボ 8 週間投与群 32.6%、プリマキン 14 日間投与群 3.3%、プリマキン 8 週間投与群 10.5%、また、11~20 歳の層では、プラセボ 8 週間投与群で 35.0%であったのに対して、プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群の両群で共に治療失敗例を認めなかった。プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群による小児三日熱マラリア症例での再発抑制に関する有効性が示唆された。なお、20 歳を超える年齢層では、いずれの群でも、治療失敗例はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

以上、プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群は小児三日熱マラリア症例での再発を抑制し、本剤の有効性が示唆された。

水野らの報告[5.3.5.4-4]は、情報に限界があるが日本人の小児三日熱及び卵形マラリア症例でのプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を提示するために用いた。

1980 年以降、1999 年までの過去 20 年間に国内で確認された小児マラリア 44 例のうち、日本人症例は 14 例であった。これらのうち、三日熱マラリアは 5 例、卵形マラリア 2 例であり、プリマキンが投与されていた。三日熱マラリア 5 例のうち、インドネシア及びタイで感染した三日熱マラリアの 2 例で再発を認めたが、他の三日熱マラリア 3 例及び卵形マラリア 2 例では治癒した。

以上、プリマキンによる三日熱マラリアの根治治療には感染地域も考慮して本剤の用法・用量を選択する必要があると考えられた。

4.4.1.5 プリマキンの卵形マラリアに関する有効性

卵形マラリアの有効性評価には、情報量が少なく限界があるものの卵形マラリア症例での本剤の有効性の一助とするために、国内臨床研究 3 報（5.3.5.4-1、-2 及び-4）を用いた（これら 3 報の試験デザイン及び方法は、4.2 項を参照）。

Shimizu S ら[5.3.5.4-1]は、卵形マラリア 15 例を対象とし、これら 15 例のうち 11 例にプリマキン 15 mg/日が 14 日間投与され、4 例には 30 mg/日が 14 日間投与された。卵形マラリア全例で再発を認めず、現時点では、卵形マラリアの根治治療には、プリマキンの高用量投与は推奨されないと報告している。小林ら[5.3.5.4-2]は、卵形マラリア 5 例での再発を認めず、卵形マラリアの根治療法には、一般に推奨されているプリマキンの標準量で十分と考えられると報告している。水野ら[5.3.5.4-4]は、日本人小児卵形マラリア 2 例にプリマキンを投与し治癒したと報告している。

表 4 - 有効性の概要

添付資料 番号	対象患者	有効性 評価項目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	再発	プリマキン 15 mg/日:	6 ヶ月間:			
			プリマキン未投与群	60	11.7% (7)	—	—
			プリマキン 5 日間投与群	62	26.7% (16)	—	
			プリマキン 14 日間投与群	63	0% (0)	—	
5.3.5.1-2	三日熱マラリア	再発現 (再感染 を含む)	プリマキン 15 mg/日:	6 ヶ月間:			
			プリマキン未投与群	142	9.2% (13)	13 例/2345 患者-月	0.048
			プリマキン 14 日間投与群	131	4.6% (6)	6 例/2356 患者-月	
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	再発	プリマキン 0.25 mg/kg:	1 年間:			
			1996~97: 1 回目の再発				
			プリマキン未投与群	250	52% (129)		N.S.
			プリマキン 5 日間投与群	250	51% (128)		

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料 番号	対象患者	有効性 評価項目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
			2回目の再発 プリマキン未投与群	250	23% (58)		
			プリマキン 5日間投与群	250	21% (52)		N.S.
			プリマキン 0.25 mg/kg 1997~98: 1回目の再発 プリマキン未投与群	100	49% (49)	$\chi^2=6, d.f.=1$	0.014
			プリマキン 14日間投与群	100	32% (32)		
			2回目の再発 プリマキン未投与群	100	25% (-)		
			プリマキン 14日間投与群	100	2% (-)	$\chi^2=17, d.f.=1$	p<0.001
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	再発	90日間: プリマキン標準投与群 プリマキン 0.25 mg/kg: プリマキン短期間投与群 プリマキン 2.5 mg 5日間分割投与	31 30	6.5% (2) 27% (8)	—	—
5.3.5.1-5	三日熱マラリア	再発現 (再発及 び再感染 を含む)	プリマキン 15 mg/日: I) プリマキン 45 mg 群 II) プリマキン 105 mg 群 III) プリマキン 210 mg 群	6ヵ月間: 71 71 68	45.1% (32) 36.6% (26) 17.6% (12)	— — —	— — —
						再発現までの平均生存期間: I)136(124,149) II)143(130,156) III)168(161,175)	Log-rank 0.0008
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	再発現 (再発及 び再感染 を含む)	I) STD-14 群 プリマキン 0.25 mg/kg: II) STD-3 群 プリマキン 1.17 mg/kg/日: III) 71% STD-3 群 プリマキン 0.83 mg/kg/日: IIII) 50% STD-3 群 プリマキン 0.58 mg/kg/日:	120日間: 68 65 28 27	14.7% (10) 56.9% (37) 53.6% (15) 48.1% (13)	I) vs II) ^a 0.2583 (0.4103;0.4756) I) vs III) ^a 0.2745 (0.1407;0.5355) I) vs IIII) ^a 0.3054 (0.1527;0.6110) I) vs II+III+IIII) ^a 0.1765 (-)	
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	再発現 (再発及 び再感染 を含む)	プリマキン 0.25 mg/kg: I) プラセボ群 II) 管理投与群 III) 非管理投与群	9ヵ月間: 212 210 173	40.6% (86) 19.0% (40) 19.7% (34)	OR ^b : 1 0.35 (0.21-0.57) 0.37 (0.23-0.59)	<0.01 <0.01
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	再発現 (再発及 び再感染 を含む)	I) プラセボ群: プラセボ II)プリマキン 14日間投与群: プリマキン 0.5 mg/kg/日 III)プリマキン 8週間投与群: プリマキン 0.75 mg/kg/週	11ヵ月間: 71 55 74	31.0% (22) 1.8% (1) 5.1% (4)	AOR ^c : I) vs III) :0.05 (0.01-0.2) I) vs II) :0.01 (0.002-0.1) II) vs III) :3.8 (0.4-36.7)	<0.001 <0.001

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料 番号	対象患者	有効性 評価項目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	再発	急性期治療薬:アーテスネート	28 日間:			
			I) グループ 1: プリマキン 30 mg/日, 5 日間	60	15% (9)	I) vs IV)	0.004
			II) グループ 2: プリマキン 30 mg/日, 7 日間	57	11% (6)	I) vs V)	0.003
			III) グループ 3: プリマキン 30 mg/日, 9 日間	56	4% (2)	II) vs IV)	0.015
			IV) グループ 4: プリマキン 30 mg/日, 11 日間	48	0%	II) vs V)	0.014
			V) グループ 5: プリマキン 30 mg/日, 14 日間	52	0%		
			VI) グループ 6: プリマキン 30 mg/日 x2 回, 7 日間	49	4% (2)		
5.3.5.4-1	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	再発		1 年間: 94	5.3 (5/94)	—	—
				Pv:75	Pv:6.7(5/75)	—	—
				Po:19	Po: 0 (0)	—	—
			15 mgx14 日間	48	10.4(5/48)	—	—
			30 mgx14 日間	37	0(0/37)	—	—
			その他の用法用量(不明も含む)	9	0(0/9)	—	—
5.3.5.4-2	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	再発		6 カ月以上: 18	5.6 (1/18)	—	—
				Pv:13	Pv:7.7(1/13)	—	—
				Po:5	Po: 0(0/5)	—	—
			S (標準量): プリマキン 15 mg/日 × 14 日	S:9	S:11.1(1/9)	—	—
			H (高用量): プリマキン 30 mg/日 × 14 日	H:9	H:0(0/9)	—	—
5.3.5.4-3	日本人症例: 三日熱マラリア (卵形マラリア*)	再発	Pv:プリマキンの投与方法に関する記載なし Po:プリマキンの投与の有無に関する記載なし Pv:再発例 8 例のプリマキンの投与量・期間: 30 mg 又は 15 mg、7、9、11、14 及び 28 日間	—: Pv:36 (Po*:11)	22.2 (8/36) — (-/-) プリマキン増量又は投与期間延長により有益な効果が得られた	—	—
5.3.5.4-4	日本人症例: 小児 三日熱マラリア	再発	投与量、投与期間記載なし	— 5	2.9 (2/7) 40.0 (2/5)	—	—
	小児 卵形マラリア	再発	投与量、投与期間記載なし	2	0 (0/2)	—	—

Pv:三日熱マラリア、Po:卵形マラリア、*:Poの投与内容が不明のため集計から除外

a RR : 相対リスク (95%CI)

b OR : オッズ比 (95%CI)

c AOR : 調整オッズ比 (95%CI)

4.4.2 副次解析

海外臨床試験論文及び国内臨床研究論文では、本剤の主要な有効性評価項目を三日熱マラリアの再発（再発現）率又は卵形マラリアの再発（再発現）率とし、それ以外の有効性に関する項目を副次的有効性項目として取り扱った。

4.4.2.1 再発（あるいは再発現）までの期間及びその他

- Rowland M らの報告（5.3.5.1-3）

プリマキン 5 日間投与試験では、2 回目の再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間は、プリマキン未投与群 118 日（95%CI：102～135）、プリマキン 5 日間投与群 136 日（95%CI：117～156）であり、3 回目の再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間は、プリマキン未投与群 105 日（95%CI：86～128）、プリマキン 5 日間投与群 119 日（95%CI：98～145）であり、再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間の平均値は、両群ともに同様であった。

プリマキン 14 日間投与試験では、2 回目の再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間は、プリマキン未投与群 68 日（95%CI：53～86）、プリマキン 14 日間投与群 103 日（95%CI：85～126）であり、再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間は、プリマキン未投与群よりもプリマキン 14 日間投与群で有意に長かった（ $t=2.4$ 、 $p=0.017$ ）。

- Alvarez G らの報告（5.3.5.1-5）

プリマキン 15 mg/日が 3 日間投与されたグループ I（総投与量 45 mg）では、71 例中 19 例（27%）で 1 回、71 例中 12 例（17%）で 2 回、71 例中 1 例（1.4%）で 3 回再発現した。

プリマキン 15 mg/日が 7 日間投与されたグループ II（総投与量 105 mg）では、71 例中 21 例（29.5%）で 1 回、71 例中 3 例（4.2%）で 2 回、71 例中 2 例（2.8%）で 3 回再発現した。

プリマキン 15 mg/日が 14 日間投与されたグループ III（総投与量 210 mg）では、68 例中 11 例（16.2%）で 1 回、68 例中 1 例（1.5%）で 2 回再発現したが、3 回以上の再発現はみられなかった。

再発現回数の平均値±標準偏差（SD）は、グループ I が 0.71 ± 0.82 回、グループ II が 0.56 ± 0.74 回、グループ III が 0.2 ± 0.44 回であった。

登録から再発現までの期間の平均値±SD は、 91 ± 38 日であった。再発現までの期間に関して、グループ I（ 88 ± 37 日）及び II（ 85 ± 37 日）は、グループ III（ 92 ± 38 日）と有意な差があった。再発現に関する生存時間解析では有意な差がみられた（Log-rank $p=0.0008$ ）。

- Carmona-Fonseca J らの報告（5.3.5.1-6）

三日熱マラリアの急性症状の発現から初回の再発現までの平均期間は、STD（標準総投与量）-14 群 166 日間、STD-3 群 97 日間であり、STD よりも低用量を投与された 71%STD-3 群では 91 日間、50%STD-3 群では 108 日間であった。プリマキン 0.25mg/kg が 14 日間投与された STD-14 群の再発現までの期間は長かった。

- Leslie T らの報告 (5.3.5.1-7)

最初の再発現までの期間に 3 群間で有意な差 ($p=0.83$) はなかった (プラセボ群=71 日、管理投与群=66 日、非管理投与群=74 日)。プラセボ群に比べて、管理投与群及び非管理投与群では、1 回目、2 回目及び 3 回目の再発現が有意に少なかった ($\chi^2=46$ 、 $d.f=6$ 、 $p=0.0001$)。

- Leslie T らの報告 (5.3.5.1-8)

追跡期間中にプラセボ 8 週間投与群では 1 例で三日熱マラリアの発現が 5 回記録されたが、プリマキン 14 日間投与群 (0.5 mg/kg/日) 及びプリマキン 8 週間投与群 (0.75 mg/kg/週) では、いずれも発現は 1 回のみであった。最初の三日熱マラリア症状発現までの期間の中央値は、プラセボ投与 8 週間群 (22 例) で 63 日 (範囲: 36~322 日) であったのに対し、プリマキン 14 日間投与群 (1 例) で 285 日、プリマキン 8 週間投与群 (4 例) で 125 日 (範囲: 113~158 日) であった。

11 ヶ月間の追跡期間中の各投与群の累積治療失敗率は、プラセボ 8 週間投与群 35.2% (95%CI: 25.3 ~ 47.5%)、プリマキン 14 日間投与群 3.6% (95%CI: 0.9~13.8%)、プリマキン 8 週間投与群 13.5% (95%CI: 7.5~23.7%) であった (生存関数の同等性に関する long-rank 検定、 $\chi^2=22.1$ 、 $p<0.001$)。

- Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1)

三日熱マラリアの治療成功例のプリマキンの体重当たりの総投与量の範囲は、2.6~10.5 mg/kg と広範囲であったが、再発例では 2.6~3.3 mg/kg の範囲であり低かった (例外は、パプアニューギニアでの感染例であり、本剤 6.2 mg/kg を投与したにも関わらず再発したが、その後、同一量を投与して治癒した)。初回のプリマキン投与の成功 (治癒) 例と失敗 (再発) 例での体重当たりの総投与量の中央値は、それぞれ 4.7 mg/kg 及び 2.8 mg/kg であり、両者の間には有意な差 ($p=0.0003$) があつた。卵形マラリアの全症例は、体重当たりの総投与量 2.8~7.0 mg/kg のプリマキンで治癒した。

三日熱マラリア再発例 5 例のうち、パプアニューギニアでの感染例 1 例を除き、本研究での三日熱マラリアの再発例での体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg を下回っていた。体重 60 kg の患者でのプリマキンの標準量 (15 mg/日×14 日間) 投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg に相当する。したがって、プリマキンに対する耐性を示す地域での感染を除き、体重 60 kg 未満の三日熱マラリア症例では、標準量投与による有効性が期待できる可能性があると考えられる (体重当たりの総投与量 >3.5 mg/kg)。

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1 人口統計学及び疾患

G6PD 欠損症例では、溶血性貧血を生じることがあるため、軽度から中等度の G6PD 欠損症には、WHO ガイドライン 2010(2)ではプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与が、CDC ガイドライン(9)あるいはカナダ(12)のガイドラインではプリマキン 45 mg/週、8 週間投与が、英国のガイドライン(10)では 40 ~ 60 mg/週 (小児では 0.5~0.75 mg/kg)、8 週間投与が推奨されている。また、海外の標準的教科書で

は、プリマキン 45 mg/週、8 週間投与(16)あるいは 0.6~0.8 mg/kg/週、8 週間投与(18)が推奨されている。

G6PD 欠損に関しては、WHO ガイドライン 2010(2)が推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与を用いて検討した臨床論文が 1 報 (Leslie T ら[5.3.5.1-8]) あり、三日熱マラリア患者に投与して本剤の有効性が検討された。有効性の結果は、4.4.1.3項及び4.4.2.1項に示した。

小児症例に関するプリマキンの有効性を検討した海外臨床試験論文は Leslie T らの報告[5.3.5.1-7] 及び[5.3.5.1-8]、Shimizu S らの報告 [5.3.5.4-1] 及び水野らの報告[5.3.5.4-4]の 4 報であった。有効性の結果は、4.4.1.4項に示した。

4.5.2 前治療及び併用薬／併用療法

三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療では、血液中のマラリア原虫を殺滅してプリマキンの有効性を高めるために、急性期に一般にクロロキンなどの殺シズント薬が投与される。

海外臨床試験論文 9 報のうち 5 報 (5.3.5.1-1~3、5、7) でクロロキンが前治療薬として投与され、3 報 (5.3.5.1-4、6、8) でクロロキンとプリマキンが併用投与され、1 報 (5.3.5.1-9) でアーテスネートが前治療薬として投与された。1 報 (5.3.5.1-4) では、クロロキンが標準投与群で前治療薬として投与され、短期間投与群で併用投与されていた ([M2.7.3:3.2]項 及び[M2.7.3:2.1]項を参照)。

プリマキンの投与量の違いがあるが試験デザインがほぼ類似する Leslie T のクロロキンが前投与された 1 報 (5.3.5.1-7) 及び併用投与された 1 報 (5.3.5.1-8) を比較した。クロロキンの前投与、併用投与に関わらず、プリマキン 0.25 mg/kg/日及びプリマキン 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与のいずれもプラセボに対して三日熱マラリアの有意な再発の抑制を示した (表 5、表 6)。

また、クロロキンが前投与された他の 4 報 (5.3.5.1~3、5) でも、クロロキンが併用投与された 1 報 (5.3.5.1-6) でも、プリマキン 15 mg (又は 0.25 mg/kg) の 14 日間投与は、未投与 (又はプラセボ) あるいはプリマキンの他の用量に対して三日熱マラリアの再発を抑制した。

表 5 - 三日熱マラリア再発現率並びに調整オッズ比 (OR)

投与群	症例数 (%)	OR (95%CI)
プラセボ群	86 (40.6)	1
管理投与群	40 (19.0)	0.35 (0.21~0.57)**
非管理投与群	34 (19.7)	0.37 (0.23~0.59)**

*: p < 0.05、 **: p < 0.01

表 6 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析 (95%CI)

投与群 ³ の比較	試験期間全体 (11 ヶ月間の追跡期間)	
	OR (95%CI)	AOR ¹ (95%CI)
プラセボ 対 PQ8 週間	0.1 (0.04~0.4) ²	0.05 (0.01~0.2) ²
プラセボ 対 PQ14 日間	0.04 (0.005~0.3) ²	0.01 (0.002~0.1) ²
PQ14 日間 対 PQ8 週間	3.1 (0.3~28.4)	3.8 (0.4~36.7)

1. 難民村、性別及び年齢で調整した調整オッズ比 (AOR)
2. p<0.001
3. プラセボ：プラセボ 8 週間投与群、PQ14 日間：プリマキン 14 日間投与群、PQ8 週間：プリマキン 8 週間投与群

なお、アーテスネートを前投与した Krudsood S らの報告 (5.3.5.1-9) でも、プリマキンの高用量 30 mg の 14 日間投与は、三日熱マラリアは完全に治癒し有効性を示した。

以上、プリマキンは、クロロキン前投与並びにクロロキン併用投与でも、三日熱マラリアの再発を抑制し、一定の有効性を示した。

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

プリマキンの用法・用量に関する海外臨床試験論文 9 報 (5.3.5.1-1~9) 及び熱帯病治療薬研究班が収集した日本人三日熱マラリア及び卵形マラリアのデータに基づく臨床研究論文 (5.3.5.4-1) に加えて、国内臨床研究論文 3 報 (5.3.5.4-2~4) を検討した結果 ([M2.7.3 : 2]項を参照)、殺シズント薬による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプノ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のために、プリマキンの推奨用法・用量を次のようにすることが妥当であると考えた。

- 成人：

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

- 小児：

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

以下に、詳細を示す。

4.6.1 プリマキンの標準量投与

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 7 報 (5.3.5.1-1~7) 及び国内臨床研究論文 2 報 (5.3.5.4-1、2) を本剤の用法・用量に関して、投与期間及び投与量の観点から検討した結果、プリマキン 15 mg/ 日又

は 0.25 mg/kg/日の 14 日間投与は、三日熱マラリア患者及び卵形マラリア患者での再発の抑制を示し、また再発までの期間の延長を示したことから、臨床的に有効であると考えられた。

4.6.2 プリマキンの高用量投与

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 2 報 (5.3.5.1-8、9) 及び国内臨床研究論文 3 報 (5.3.5.4-1～3) を本剤の用法・用量に関して、プラセボ、投与期間及び投与量の点から検討し、また、本剤標準量投与後の再発例への高用量投与による効果を検討した結果、プリマキン 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与は、三日熱マラリア患者での再発を抑制し、再発までの期間を延長し、また、本剤標準量投与後の再発が高用量投与 (体重当たりの総投与量の増加) により治癒・抑制されたことから、プリマキンの高用量投与は臨床的に有効であると考えられた。

4.6.3 小児症例でのプリマキンの投与量

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 2 報 (5.3.5.1-7、8) で小児集団を含み、本剤の用法・用量に関して、プラセボ及び投与量の観点から検討した結果、プリマキン標準量 (0.25 mg/kg、14 日間) 投与群並びに高用量 (0.5 mg/kg、14 日間) 投与群は、それぞれプラセボ群に比し、小児集団の三日熱マラリアの再発率を低下させたことから、プリマキン 0.25 mg/kg の 14 日間投与並びにプリマキン 0.5 mg/kg の 14 日間投与は、小児症例に臨床的に有効であると考えられた (表 7、表 8)。

表 7 - 年齢別の三日熱マラリアの再発率 (プリマキン標準量投与)

年齢層 (歳)	プラセボ群		管理投与群		非管理投与群	
	n (%)	OR	n (%)	OR (95%CI)	n (%)	OR (95%CI)
3~5	37 (50.7)	1	17 (27.9)	0.34 (0.16~0.75)**	15 (31.9)	0.46 (0.21~1.00)*
6~10	29 (42.0)	1	12 (18.2)	0.31 (0.14~0.67)**	12 (19.0)	0.32 (0.14~0.75)**
11~15	10 (33.3)	1	5 (17.2)	0.41 (0.09~1.93)	2 (10.0)	0.22 (0.04~1.08)
>15	10 (25.0)	1	6 (11.1)	0.38 (0.11~1.28)	5 (11.6)	0.39 (0.10~1.44)

OR : オッズ比、*:p < 0.05、**:p < 0.01.

表 8 - 年齢別の三日熱マラリアの再発率 (%) (高用量投与)

項目	プラセボ 8 週間投与群	プリマキン 14 日間投与群	プリマキン 8 週間投与群
全例	22/71 (31.0)	1/55 (1.8)	4/74 (5.1)
年齢			
3~10 歳	15/46 (32.6)	1/30 (3.3)	4/38 (10.5)
11~20 歳	7/20 (35.0)	0/19	0/23
>20 歳	0/5	0/6	0/13

また、国内臨床研究論文 1 報 (5.3.5.4-4) から、日本人小児三日熱マラリア及び卵形マラリア症例でのプリマキンの有効性が示唆された (本剤の投与量に関する記載なし)。

以上、プリマキンの標準量（0.25 mg/kg/日×14日間）又は高用量（0.5 mg/kg/日×14日間）投与は、小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制して有効性を示し、また、忍容性は良好であり安全性に問題はないと考えられた。

なお、WHOは、三日熱マラリアの根治治療のために、プリマキンを4歳未満の小児に投与すべきではないとしている(2)。一方、WHOガイドライン2015では、6ヵ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(5)(12)(13)。また、CDCガイドライン（2013）及びHCSP（2008）は、プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとしている(9)(106)。

4.6.4 G6PD欠損症に関するプリマキンの投与量

G6PD欠損症に関する報告は、Leslie Tらの報告（5.3.5.1-8）の1報のみであった。WHOガイドライン2010(2)が推奨する投与方法であるプリマキン0.75 mg/kg/週の8週間投与（G6PD欠損症を1例検出）がプラセボ8週間投与に比し、三日熱マラリアの再発率を有意に低下させたことから、プリマキン0.75 mg/kg/週の8週間投与はG6PD欠損症例に有効であると考えられた。

4.7 有効性に関する考察と結論

プリマキンは、殺シズント薬による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプノ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に有効性が高い薬剤である。

海外臨床試験論文（5.3.5.1-1～7）及び国内臨床研究論文（5.3.5.4-1、2）から、プリマキンの15 mg（又は0.25 mg/kg）の1日1回、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、有効性が示されている。WHOガイドライン2010によりG6PDが正常な患者に、プリマキンの0.25 mg/kgの1日1回、14日間投与が推奨されている(2)。また、三日熱マラリアの根治治療のためには、Schwartz EやDuarte ECらにより、体重当たりの総投与量3.5 mg/kg以上が有効であると報告されている(104)(105)。Shimizu Sら（5.3.5.4-4）は、三日熱マラリアを再発した症例は、パプアニューギニアで感染した1例及び体重不明1例を除き、体重当たりの総投与量が3.5 mg/kgを下回っていたが、プリマキン30 mgを投与し、あるいはプリマキン15 mgの投与期間を延長し、体重当たりの総投与量が3.5 mg/kgを上回って、三日熱マラリアは治癒したと報告している。体重60 kgの患者でのプリマキンの標準量（15 mg/日）×14日間投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kgに相当するので、プリマキンに耐性を有するパプアニューギニアやその他の地域での感染を除き、体重60 kg未満の三日熱マラリアの患者では、プリマキンの標準量（体重当たりの総投与量>3.5 mg/kg）投与で有効に治療できる可能性が考えられ

ると報告している。一方、体重 60 kg 以上の患者では、体重当たりの総投与量が 3.5 mg/kg を超えるように、プリマキンの高用量投与を考慮する必要があると考えられる。

WHO ガイドライン 2010 は、オセアニア及び東南アジアでは、プリマキン 0.5 mg/kg を投与すべきであるとしている(2)。WHO ガイドライン 2015 では、東南アジアやオセアニアでの熱帯性で再発頻度の高い三日熱マラリアにはプリマキン 0.5 mg/kg/日の投与を推奨している(8)。CDC は、感染地域に関わらず、プリマキンの高用量 30 mg の 1 日 1 回、14 日間投与を推奨している(9)。海外臨床試験論文 2 報 (5.3.5.1-8、9) 及び国内臨床研究論文 3 報 (5.3.5.4-1 ~ 3) では、プリマキン 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与により、三日熱マラリアの再発を抑制し、再発までの期間を延長し、また、本剤標準量投与後に再発した症例に高用量を投与することにより治癒又は抑制したことから、プリマキンの高用量投与は臨床的に有効であると考えられた。

さらに、近年、パプアニューギニアや東南アジア地域でのプリマキン標準量投与後の三日熱マラリアの再発例の報告に加え、その後、インド、アフガニスタン、ブラジル、コロンビア、ソマリア、エチオピアなどの地域でも標準量のプリマキン投与後に再発する症例が報告されている。再発例にはプリマキンの投与量を増やすことにより、再発率が減少することから、海外では、プリマキンの高用量の投与が推奨されている (5.3.5.4-2)。

本邦でみられるマラリアは輸入マラリアであるので、上述したプリマキンの標準量に抵抗性を示す地域での三日熱マラリア感染も考慮して、当該マラリアを完全に治癒するために、CDC ガイドライン (2013) を始めとする治療ガイドラインが推奨する高用量のプリマキン投与 (30 mg/日、14 日間投与) が妥当であると考えられた(9)(11)(13)(10)。

卵形マラリアの根治治療には、国内の治療ガイドライン、WHO ガイドライン (2010 並びに 2015(8))、UK のガイドライン及びオーストラリアのガイドラインでは、標準量のプリマキン 15 mg/日 (0.25 mg/kg/日) の 14 日間投与を推奨している。一方、CDC ガイドライン (2013)、カナダのガイドライン (2009 並びに 2014(13)) 及びフランスのガイドライン (HCSP 2008) では、高用量のプリマキン 30 mg/日の 14 日間投与を卵形マラリアの根治治療に推奨している。

海外臨床試験論文 9 報 (5.3.5.1-1~9) は、卵形マラリア患者を対象としていなかったが、国内臨床研究論文 (5.3.5.4-1~4) は、少数例の卵形マラリア患者を含み限界があるものの再発例の報告はなかった。特に、Shimizu ら (5.3.5.4-1) 及び小林ら (5.3.5.4-2) の報告では、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかった。また、Faucher ら(107)、Mellon ら(108)、de Laval ら(109) 及び Tordrup ら(110)の報告でも、同じく、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかった。

しかしながら、近年、三日熱マラリアに比べて少ないもののプリマキン標準量投与後の卵形マラリアの再発例が報告され、プリマキン 30 mg/日が投与された再発例では、その後、再発を認めなかったと報告されている(111)(112)(113)。これらの報告は、卵形マラリアの根治治療にプリマキン 30 mg/日投与を推奨している CDC ガイドライン (2013)、カナダのガイドライン (2009 並びに 2014(13)) 及び

HCSP (2008)、さらに、Baird らの総説(21)並びに「Mandell、Douglas 及び Bennett」の教科書 (第7版及び第8版(17)) を支持している。

これらのことを踏まえて、卵形マラリアを完全に治癒するためにも、三日熱マラリアと同じくプリマキンの高用量投与 (30 mg/日、14 日間投与) が妥当であると考えられた。

小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアに、CDC ガイドライン (2013) は、プリマキン 0.5 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与を推奨している(9)。小児集団を含んだ海外臨床試験論文 2 報 (5.3.5.1-7、8) から、プリマキン 0.25 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与並びに 0.5 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与は、それぞれプラセボに比し、小児の三日熱マラリア患者の再発率を低下させたことから、いずれの投与方法も臨床的に有効であると考えられた。また、国内臨床研究論文 1 報 (5.3.5.4-4) から、日本人の小児三日熱マラリア及び卵形マラリア症例でのプリマキンの有効性が示唆された (本剤の投与量に関する記載なし)。

以上、プリマキンの標準量 (0.25 mg/kg/日×14 日間) 又は高用量 (0.5 mg/kg/日×14 日間) 投与は、小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制して有効性を示し、また、忍容性は良好であり安全性に問題はないと考えられた。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を考慮すると、これらのマラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与 (0.5 mg/kg/日、14 日間投与) が妥当であると考えられた。

なお、WHO は、三日熱マラリアの根治治療のために、プリマキンを 4 歳未満の小児に投与すべきではないとしている(2)。一方、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(5)(12)(13)。また、CDC ガイドライン (2013) 及び HCSP (2008) は、プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は 0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとしている(9)(106)。

G6PD 欠損症に関する報告は、Leslie T らの 1 報 (5.3.5.1-8) のみであった。WHO ガイドライン 2010(2) が推奨する投与方法であるプリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与が三日熱マラリア患者 (G6PD 欠損症 1 例を検出) に投与され、プラセボ 8 週間投与と比較検討された。プリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与は、プラセボに比し、三日熱マラリアの再発率を有意に低下させたことから、当該患者に有効であると考えられた。

また、WHO ガイドライン 2010(2)では、「軽度から中等度の G6PD 欠損症では、プリマキン 0.75 mg/kg を 1 週間に 1 回 8 週間投与する。重度の G6PD 欠損症には、プリマキンは禁忌であり、使用すべきではない。」としている。しかしながら、国内では G6PD 検査用の診断薬が未承認であるため G6PD 欠損症の有無及びその程度の診断は実地医療の場では不可能であることから、G6PD 欠損症の重症度を問わず全ての G6PD 欠損症の患者へのプリマキンの投与を禁忌とすることとした ([M1.8]を参照)。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

なお、G6PD 欠損症の小児マラリア患者では、プリマキンにより急性の溶血性貧血が生じるリスクが高まるので、この小児集団にプリマキンを投与する時には、管理下に投与し、注意して観察すべきである。

以上、クロロキン等の殺シズント薬による急性期治療後のプリマキンの標準量及び高用量投与は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制し、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に有効であることが示された。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発が報告されていることから、三日熱マラリア及び卵形マラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与（30 mg/日、14 日間投与）が妥当であると考えられた。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

最近、国内外で実施されたプリマキンの臨床試験は存在せず、また、臨床試験実施の計画もないことから、1.2.2.5項に示した方法でプリマキンの三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）に関する文献を検索し、公表済みの海外臨床試験論文9報及び国内臨床研究論文4報を選択し、これらのうちから安全性に関して記載されている9報（表1）を選択した。しかしながら、これらの臨床試験及び臨床研究論文では、安全性に関する情報が少なくプリマキンの安全性の評価には限界があったため、Sanofi社が[]から[]でのプリマキンの[]を要請され、作成した[]資料の参考文献から選択した1950年～2014年1月31日までの公表臨床試験に基づき安全性を評価した（表2）。

5.2 試験対象集団の定義

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文9報（表1）には、安全性解析対象集団の定義が示されいなかったので、基本的に、割付けられた患者又は登録された患者を安全性解析対象集団とした。また、[]の[]資料の参考文献から選択した個々の臨床試験論文中の三日熱マラリア患者又は健康志願者を安全性解析対象集団として扱った（表2）。

5.3 試験における曝露状況

安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文9報のプリマキンの曝露状況を[M2.7.4表3]に示した。

プリマキン15mg/日の14日間投与は388例、プリマキン30mg/日の14日間投与は98例、プリマキン0.25mg/kg/日の14日間投与は490例、プリマキン0.5mg/kg/日の14日間投与は95例であった。プリマキン0.75mg/kg/日の投与例は114例、そのうち8週間投与は74例であった。プリマキンの最大投与量は1.17mg/kg/日で65例であった。最長投与期間はプリマキン0.75mg/kg/日が投与された8週間であった。

[]の[]資料の参考文献から選択した個々の臨床試験論文での投与量並びに曝露状況は[M2.7.4:2.1.1]項の各表に示した。

プリマキンの最大投与量は、Edgcombら(27)が投与した240mg/日（14日間、総投与量3,360mg）であった（[M2.7.4表12]を参照）。次いでClaymanら(29)の120mg/日（14日間、総投与量1,680mg）投与であった（[M2.7.4表21]を参照）。また、最長投与期間はClaymanら(29)のプリマキン30mg/日/週の52週間投与（総投与量3,120mg）であった（[M2.7.4表24]を参照）。

5.4 試験における有害事象

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報でみられた有害事象並びに [REDACTED] の [REDACTED] 資料の参考文献から選択した個々の公表臨床試験論文中の有害事象を以下に示す。

5.4.1 国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文の有害事象

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) の論文中有有害事象に関する記載を表 9 に示す。

これらの論文で報告された有害事象は、悪心及び皮疹、頭痛、めまい、腹痛、ヘモグロビンの減少、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢及び肝機能障害であり、臨床的に重要な有害事象の報告もなかった。

表 9 - 国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文中の有害事象

添付資料番号	対象患者	投与群	安全性評価対象例数	有害事象の内容
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	プリマキン未投与群	83	通常の副作用である悪心及び皮疹(軽度かつ投与中止は不要) 以外は、いずれの症例でもプリマキン及びクロロキンに対する忍容性は良好であった。
		プリマキン 5 日間投与群	80	
		プリマキン 14 日間投与群	81	
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	5 日間投与試験 (1996～97)		投与中又は投与後に、溶血が検出された症例はなかった。
		プリマキン未投与群	250	
		プリマキン 5 日間投与群	250	
		14 日間投与試験 (1997～98)		
		プリマキン未投与群	100	
		プリマキン 14 日間投与群	100	
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	標準投与群	39	最も高頻度に認められた副作用は、頭痛、回転性めまい、軽度腹痛及び/又は悪心であり、両群ともに軽微で限定的であり、自然寛解した。
		短期間投与群	40	
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	I) STD-14 群	68	1 日量高用量 (1.17 mg/kg/日 : STD-3 群の投与量) の忍容性は良好であった。
		II) STD-3 群	65	
		III) 71% STD-3 群	28	
		IV) 50% STD-3 群	27	
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	I) プラセボ群	212	プリマキンの忍容性は期間中を通じて良好であり、副作用は報告されなかった。
		II) 管理投与群	210	
		III) 非管理投与群	173	
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	I) プラセボ群	71	重篤な有害事象又は重要な有害事象は報告されず、プリマキンの忍容性は良好であった。 プリマキン 8 週間投与群で、G6PD 欠損症を 1 例認めた。当該症例で Hb の減少 (10.0 g/dL) を認めた。その後、正常範囲内 (12.7 g/dL) に復した。いずれの投与群の Hb のプロファイルにも違いはなかった。重篤な貧血 (Hb < 7.0 g/dL) 例はなく、臨床的に重要な貧血も観察されなかった。
		II) プリマキン 14 日間投与群	55	
		III) プリマキン 8 週間投与群	74	

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料番号	対象患者	投与群	安全性評価対象例数	有害事象の内容
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	I) グループ 1: プリマキン 30mg/日 x 5 日間	60	追跡期間中、ヘマトクリットに変化はなかった。重篤な有害事象もみられず、各群間の有害事象に有意な差はなかった。有害事象及びその頻度は以下の通り。 頭痛 (1.47~4.54%)、めまい (1.51~7.57%)、食欲不振 (1.51~6.06%)、悪心 (1.44~3.03%)、嘔吐 (1.47~1.51%)、腹痛 (1.51~5.79%)、下痢 (1.44~1.51%)
		II) グループ 2: プリマキン 30mg/日 x 7 日間	57	
		III) グループ 3: プリマキン 30mg/日 x 9 日間	56	
		IV) グループ 4: プリマキン 30mg/日 x11 日間	48	
		V) グループ 5: プリマキン 30mg/日 x14 日間	52	
		VI) グループ 6: プリマキン 30mg/日 x2 回 x 7 日間	49	
5.3.5.4-1	日本人: 三日熱マラリア 75 例 卵形マラリア 19 例	15mg/日 x14 日間	94	成人の評価可能症例 60 例のうち 3 例で副作用が報告 (5.0% : 3/60 例) された。そのうちの 2 例は肝機能障害であり、他の 1 例は腹痛であった。小児での副作用はなかった。なお、慢性の肝疾患患者でのプリマキンの肝毒性の可能性は知られている。
		30mg/日 x14 日間	48	
		その他の投与量 (記載なしも含む)	37	
			9	
5.3.5.4-2	日本人: 三日熱マラリア 13 例 卵形マラリア 5 例	S(標準量):プリマキン 15mg/日 x14 日	9	副作用を発現した症例は確認されなかった。
		H(高用量):プリマキン 30mg/日 x14 日	9	

5.4.2 資料の参考文献から選択した個々の公表臨床試験論文の有害事象

5.4.2.1 初回申請資料に用いた臨床試験論文の有害事象

プリマキンは 1952 年 1 月に承認された。その際に、Winthrop-Stearns 社が提出した初回申請資料中で、健康志願者を対象に三日熱マラリア治療時のプリマキンの安全性及び毒性を検討した 4 試験の臨床試験論文の有害事象の要約を以下に示す ([M2.7.4 : 2.1.1.2.1]) 項を参照)。

Edgcomb らは、白色人種の健康志願者を三日熱マラリアに感染させ、臨床症状の初期から、キニーネ (塩基) 1,640 mg/日投与の有無に関わらず、プリマキンの異なる用量 (15、22.5、30、45、60、120、240 mg/日) を 14 日間投与した(27)。

メトヘモグロビン増加 (15%以上) は、プリマキン単独投与例の 20~100% でみられたが、プリマキンとキニーネの併用投与例では 20% に過ぎなかった。胃腸障害は非常に多く、プリマキン 15~240 mg 投与例の 0~100% で軽度~重度の腹部仙痛が発現し、その重症度は、プリマキンの投与量に依存的であった。他に食欲不振 (3.2~33.3%) や下痢 (3.2%) もみられた。

プリマキン 120 mg 投与例の 100% (5/5 例) でみられたメトヘモグロビン血症 (メトヘモグロビン 15%以上) は、プリマキン 120 mg とキニーネ (16.7% (1/6 例)) 又はメチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー) (0% (0/1 例)) との併用により軽減した。プリマキンの高用量 (120~240 mg) 投与でみられた白血球増加症や白血球減少症は、最終投与の 7~14 日後に正常に回復した。また、パマキンやペンタキンとは異なり、プリマキン 240 mg/日投与で不可逆性の障害は生じなかった。

Hockwaldらは、8-アミノキノリン系薬剤の毒性の増大が主として黒色人種のアフリカ系アメリカ人の感受性を有する患者又はキニーネとパマキンの併用投与で報告されたので、プリマキンの単独投与又はクロロキンあるいはキニーネとの併用投与での安全性を検討した(28)。

黒色人種の健康志願者 110 例に三日熱マラリアを実験的に感染させ、プリマキン 30 mg を 14 日間投与した。5 例で溶血が発現し、4～7 日後にプリマキンの投与が中止された（プリマキン及びキニーネの併用投与例 1 例で唯一赤ワイン色の尿が発現した）。これらの患者のヘモグロビンが正常値に復した後に、同一 5 例にプリマキン 15 mg を投与し、ヘモグロビンが 1～3%減少して貧血が緩徐に発現し、1 例で投与中止された。

一般的に、プリマキン 30 mg 投与は、感受性を有する患者では毒性が強過ぎると考えられたが、15 mg 投与は、感受性のある患者並びに非感受性の患者に、より安全であり、かつ適していると考えられた。

5.4.2.2 三日熱マラリアを対象としたプリマキンの安全性に関する公表臨床試験論文

の資料の参考文献から選択した公表臨床試験論文に関して、三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にして、以下の点から有害事象を評価した（表 2）。有害事象は、MedDRA の器官別大分類（SOC）に従って分類した。

- プリマキン（≤30 mg/日）単独投与
- プリマキン（≤30 mg/日）とクロロキン投与
- プリマキン（≤30 mg/日）とキニーネ投与
- プリマキン（≤30 mg/日）とドキシサイクリン又はアーテスネート投与
- プリマキン非臨床用量（50 mg/日以上）
- 健康志願者を対象にしたプリマキン長期投与
- G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与及びクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートの併用投与
- 小児患者（G6PD 正常小児集団及び G6PD 欠損症の小児集団）

5.4.2.2.1 G6PD 正常例を対象としたプリマキン（≤30 mg/日）単独投与での有害事象

プリマキンの単独投与では、臨床試験 7 試験でプリマキン 15～30 mg/日が 415,799 例に単独投与された（[M2.7.4:2.1.1.2.2.1]項を参照）。プリマキン 15～30 mg/日を 7～14 日間投与した健康志願者又は三日熱マラリア患者でよくみられた有害事象を以下に示した（なお、各有害事象の正確な例数が不明の場合には、特定の有害事象の例数を発現率から算定したため、以下の下線部の数字は推定値である）。

- 胃腸障害：腹痛（19例）、食欲不振（5例）、悪心（33例）、下痢（11例）、
嘔吐（4例）

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

- 血液及びリンパ系障害：軽微なヘモグロビン減少（9例）、白血球増加症（7例）、
溶血性貧血（1例）、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ（少数）
- 神経系障害及び神経学的障害：頭痛（14例）、浮動性めまい／回転性めまい（3例）
- 呼吸器系障害：咳嗽（5例）
- 皮膚障害：発疹（6例）、蕁麻疹（1例）
- 一般・全身障害：脱力（10例）

プリマキンが投与された健康志願者では、プラセボよりも多く頭痛（7.1～32.1%対0～17.9%）及び浮動性めまい（3.6～10.7%対0～3.6%）がみられる傾向があった(34)。プリマキンを単独投与した健康志願者及び三日熱マラリア患者では、軽度の血液障害もみられた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少は、臨床症状を伴わなかった(29)(32)。メトヘモグロビンの増加は、プリマキンの用量に依存的にみえるが、最高でも10%近傍で、メトヘモグロビン血症の臨床的な徴候はなかった(29)。また、Cowanら(31)の試験では、プリマキン15 mg/日を14日間投与した健康志願者59例のメトヘモグロビンの最大値は、正常値に近似した。プリマキン15 mgが投与された米国兵士415,340例のうちメトヘモグロビン血症が2例、プリマキンによるチアノーゼ（軽度～中等度）が数例報告されたが、投与中止を必要としなかった(30)。本試験では溶血性貧血も1例報告された(当該症例のG6PD欠損の有無は不明)。プリマキン30 mg/日を14日間投与した三日熱マラリア患者の8.3%（2/24例）及び健康志願者の12.9%（4/31例）で白血球増加症がみられ、プリマキンが軽度骨髓刺激を誘発する可能性が示唆された(29)。

胃腸障害は、プリマキンで、食欲不振（3.6～17.9%対0～3.6%）並びに嘔吐（0～7.1%対0%）がプラセボよりも高頻度に生じた(34)が、食事とのプリマキン投与は腹部症状を軽減することが知られている(29)。呼吸障害では、健康志願者での咳嗽の発現率が、プラセボ（3.6～10.7%）よりもプリマキン（14.3～17.9%）でやや高かった(34)。皮膚障害では、健康志願者及び三日熱マラリア患者で一過性の発疹（3.5及び8.8%）が報告された(35)(32)。

プリマキンの健康志願者での有害事象は、tafenoquineに比べより軽度の傾向があった(33)。三日熱マラリア患者での有害事象は、白血球増加症の発現率がプリマキン（6.3～12.9%）でパマキン（66.7%）よりも低く、メトヘモグロビンの平均値はプリマキンが6.1～11.2%、パマキンが4.4%と高かった(29)。プリマキンを投与した健康志願者で、アトバコン・プログアニル（マラロン®）よりも腹痛が少なかったことを除き、この両剤による有害事象は類似していた(34)。

以上の7試験（415,799例）で示されたように、プリマキンの臨床用量（15～30 mg）の単独投与での忍容性は良好であり、特定の有害事象の報告もなく、プリマキンの安全性に問題はなかった。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象としたプリマキン臨床用量の単独投与（最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日、最長 14 日間）

- プリマキン 15～30 mg を 7～14 日間投与したときに最も一般的な有害事象は、軽度かつ一過性であり、主に、胃腸障害（腹痛、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐）、血液障害（軽度ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、白血球増加症）、神経系障害（頭痛）、呼吸器障害（咳嗽）、神経学的障害（浮動性めまい／回転性めまい）、皮膚障害（発疹、蕁麻疹）及び一般・全身障害（脱力）に関連するものであった。
- プリマキンの臨床用量（15～30 mg）の単独投与での忍容性は良好であり、特定の有害事象の報告もなく、プリマキンの安全性に問題はなかった。
- 頭痛、浮動性めまい、食欲不振、嘔吐及び咳嗽は、プリマキン（30 mg/日 7 日間）を投与した健康志願者でプラセボよりも高い傾向があった。
- メトヘモグロビン及び腹痛は、プリマキンの用量に依存的と考えられた。
- 健康志願者でプリマキン単独投与による有害事象の発現率は、tafenoquine に比べて、より少なく、より軽度であった。
- 健康志願者でのプリマキン単独投与による有害事象は、腹痛を除きアトバコン・プログアニル（マラロン®）と類似していた。

5.4.2.2.2 G6PD 正常例を対象としたプリマキン（≤30 mg/日）とクロロキン投与での有害事象

クロロキン及びプリマキンの臨床用量（30 mg/日まで）が臨床試験 12 試験で、三日熱マラリア患者又は健康志願者 1,318 例に投与された（[M2.7.4: 2.1.1.2.2.2]項を参照）。クロロキン及びプリマキンが投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者で、最もよくみられた有害事象は以下の通りである（下線部の数字は、各々の有害事象の例数が必ずしも特定されていないため推定値である）。

- 胃腸障害：腹痛（20例超）、嘔吐（18例）、悪心（10例）、食欲不振（1例）、下痢（1例）
- 血液及びリンパ系障害：ヘモグロビン減少（24例）
メトヘモグロビン血症／チアノーゼ（20例以上）、貧血（4例）、
ヘマトクリット減少（3例超）、白血球増加症（3例）
- 神経系障害・神経学的障害：頭痛（9例）、回転性めまい／浮動性めまい（9例）、
神経過敏（2例）
- 皮膚障害：そう痒症／発疹（14例）
- 一般・全身障害：脱力（8例）

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

クロロキンとプリマキンを投与した時に、クロロキンはプリマキンの臨床用量の範囲で安全性リスクを増大することはなかった。プリマキンの単独投与と比較すると、クロロキンをプリマキンと投与した三日熱マラリア患者での有害事象（腹痛、ヘモグロビン減少あるいは白血球増加症）は、大きく異なることはなかった。メトヘモグロビンは、プリマキンの単独投与（30 mg）では11.2%、クロロキンとプリマキンの投与（30 mg）では7.9%と小さかった(29)。しかしながら、ヘマトクリットの減少やメトヘモグロビンの増加を臨床的に反映した貧血あるいはチアノーゼのような血液障害は、クロロキン及びプリマキン投与例では報告された(29) (37)が、プリマキン単独投与例では報告されなかった（[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.1]項を参照）。プリマキンの用量に依存したメトヘモグロビンの増加に伴い(29)、チアノーゼがプリマキンの用量に依存して発現した(36)。貧血は、クロロキン単独投与例では報告されなかったため、プリマキンにより生じたと考えられた(37)。貧血及びメトヘモグロビン血症／チアノーゼは共に、一過性で自然消失した(36)(37)。タイ人の三日熱マラリア患者 342 例中 3 例でヘマトクリットが減少し、輸血を要した(38)。

Walsh らの試験では、頭痛（33.3%（4/12 例））が多くみられた(39)が、別の試験での頭痛の発現率は最大でも 5.6%（4/71 例）であった(43)(44)。Walsh らは、プリマキンの標準投与で回転性めまい（25%（3/12 例））を新たに報告した(39)が、その発現率は、クロロキン及び tafenoquine 投与又はクロロキン投与例より小さかった（36.4%（20/55 例）対 100%（13/13 例））。Coatney らの試験では、クロロキン及びプリマキン投与での神経過敏の発現率は、20%（2/10 例）と高く(40)、さらに、クロロキン及びキノサイド投与での発現率（62.5%（5/8 例））は 3 倍高かったが、症例数が少数であることを考慮する必要があるかもしれない。

皮膚障害（そう痒症／発疹）の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与（1.4～16.7%）でプリマキン単独投与（3.5～8.8%）よりもやや高く（[M2.7.4:2.1.1.2.2.1.6 及び 2.1.1.2.2.2.7]項を参照）、前者で 2 例が投与中止に至った(43)。プリマキンの 2 回目の投与後に発現した重度のうつ病による投与中止例が 1 例報告された(46)。脱力は、クロロキン及びプリマキン投与で多かった（66.7%（8/12 例））が、Walsh らの試験で報告されただけであった(39)。

全体として、臨床用量のプリマキンをクロロキンと併用投与あるいはクロロキンの前投与は、安全であり、忍容性も良好であった。これらの試験でクロロキン及びプリマキンが投与された G6PD 正常症例 1,318 例のうち、投与が中止されたのは 3 例であり、2 例はそう痒症／発疹（(43)、1 例はうつ病(46)）であった。

Garfield らは、ニカラグアで 190 万例（推定）のマラリア患者を対象にクロロキン及びプリマキンの 3 日間投与による集団投与で、浮動性めまい、悪心、嘔吐、下痢がよくみられ、精神運動障害、一時的な精神障害及び溶血がまれにみられたと報告した(114)。

クロロキン及び 8-アミノキノリン系薬剤の投与を検討した比較試験では、クロロキン及びプリマキンの忍容性は、クロロキン及びキノサイド投与より良好で(40)、クロロキン及び bulaquine 投与と同様であった(44)。

また、クロロキンとプリマキンの投与（12例）の忍容性は、様々な用量の tafenoquine 及びクロロキンの投与（55例）よりも良好であった。クロロキン及びプリマキン投与では、クロロキン及び tafenoquine 投与よりも、メトヘモグロビンの平均値は低く、胃腸障害も少なく、投与終了後の有害事象の報告は、プリマキン投与で 0%、tafenoquine 投与で 50% であった(39)。

三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にクロロキンを前投与又は併用投与した臨床用量（最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日、最長 14 日間投与）のプリマキンの投与

- クロロキン及びプリマキンの投与で発現した有害事象は、軽度かつ一過性であり、胃腸障害（腹痛、嘔吐、悪心、下痢）、血液障害（ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、貧血、ヘマトクリット減少、白血球増加症）、神経系障害・神経学的障害（頭痛、神経過敏、回転性めまい、浮動性めまい）、皮膚障害（そう痒症／発疹）、一般・全身障害（脱力）に関連するものであった。
- クロロキンと併用しても、プリマキンの安全性リスクを増大することはなかった。
- クロロキン及びプリマキン投与の忍容性は、クロロキン及びキノサイド投与又はクロロキン及び bulaquine 投与より良好又は同様であった。
- 三日熱マラリア患者を対象に、クロロキン及びプリマキン（12例）投与は、様々な用量の tafenoquine 及びクロロキン投与よりも忍容性は良好であった。投与期間中、クロロキン及びプリマキンの投与では、メトヘモグロビンの平均値はより低く、胃腸障害はより少なく、投与終了後の有害事象の報告は、プリマキン投与で 0%、tafenoquine 投与で 50% であった(39)。しかしながら、異なる tafenoquine の投与量を 55 例で評価した試験であることを考慮して、これらのデータは注意して解釈されるべきである。

5.4.2.2.3 G6PD 正常例を対象としたプリマキン（≤30 mg/日）とキニーネ投与での有害事象

Clayman らにより、キニーネとプリマキン（臨床用量）との併用によるプリマキンの血漿中濃度への影響はないと報告された(29)。Clayman ら、Cooper ら及び Sutanto らの臨床試験 3 試験(29) (47) (48) で、キニーネ及びプリマキンが三日熱マラリア患者 189 例に投与された ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.3]項を参照)。これらの投与例で最も多く発現した有害事象を以下に示す。

- 血液及びリンパ系障害：ヘモグロビン減少（3例）、チアノーゼ（2例）、
白血球増加症（25例）、メトヘモグロビン血症（例数不明）
- 胃腸障害（17例）
- 神経系障害及び神経学的障害：頭痛（7例）、回転性めまい／浮動性めまい（1例）
- 一般・全身障害：発熱（1例）

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

白血球増加症の発現率が、プリマキン及びキニーネ併用投与（9.1～26.8%）では、プリマキン単独投与（6.3～8.3%）に比べ大であったが、メトヘモグロビンは減少した(29)。キニーネ及びプリマキンの投与例でメトヘモグロビン血症が発現した(29)(48)が、メトヘモグロビンはプリマキンの投与終了2週間後に正常値に復した(48)。

プリマキン（臨床用量）及びキニーネ投与での軽度～中等度の腹部症状の発現（6.1～37.5%）は、プリマキン単独投与（4.2～17.9%）あるいはプリマキンとクロロキン投与（1.4～20%）よりも多かった。

耳鳴又は難聴が、キニーネ及びプリマキン投与で新たに報告された(48)。メトヘモグロビンは、プリマキン及びキニーネの併用投与でパマキン及びキニーネ投与よりも低く、また、チアノーゼの発現も、前者が後者よりも少なかった(47)。胃腸症状の発現は、キニーネ及びパマキン投与でキニーネ及びプリマキン投与より多かった(29)(47)が、神経障害は、いずれでも類似していた(47)。

三日熱マラリア患者でのキニーネ及び臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日）の投与（最長 14 日間）

- プリマキン単独投与と比較して、プリマキン及びキニーネの併用投与では白血球増加症及び腹痛が多かったが、メトヘモグロビンは減少した。
- 腹部症状の発現は、キニーネ及びパマキン投与でクロロキン及びプリマキン投与より多かった。
- キニーネ及びプリマキン投与で、耳鳴又は難聴が新たに有害事象として報告された(48)。

5.4.2.2.4 G6PD 正常例を対象としたプリマキン（≤30 mg/日）とドキシサイクリン又はアーテスネート投与

健康志願者 464 例を対象にプリマキン（22.5 mg/日）及びドキシサイクリンを併用投与した臨床試験 1 試験(49)及び三日熱マラリア患者 333 例（本剤 30 mg 1 日 2 回投与を除く）を対象にアーテスネート前投与に続いてプリマキン 30 mg を投与した臨床試験 1 試験(50)で有害事象が報告された（[M2.7.4: 2.1.1.2.2.4]項を参照）。

両試験共に安全であり、忍容性は良好であると考えられた。プリマキン投与で既に示された有害事象と比較して、特異な有害事象の発現はなかった。

三日熱マラリア患者を対象に殺シズント薬と併用投与した臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日、最長 14 日間）

- 臨床用量のプリマキン及びドキシサイクリン、アーテスネートあるいはジヒドロアルテミシニン・ピペラキンの併用投与又は前投与の安全性は良好であった。

5.4.2.2.5 G6PD 正常例を対象としたプリマキン非臨床用量（50 mg/日以上）

Clayman らは、プリマキンの高用量投与では、有害事象（腹痛、メトヘモグロビン血症）の重症度が増し(29)、Carmona-Fonseca(52)らは、有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫など）及び発現頻度（食欲不振、腹痛、悪心、そう痒症、発汗）が臨床用量と異なるとした（[M2.7.4: 2.1.1.2.2.5]項を参照）。Clayman らの試験(29)では、メトヘモグロビンは用量依存的な増加を示し、高用量のプリマキン投与例で一過性のチアノーゼが発現したが、他の試験では、メトヘモグロビン血症の臨床徴候は現れることもなく、メトヘモグロビンは 10%以下であり(52)(51)(50)、一過性の末梢性チアノーゼは、プリマキン 60 mg を投与した健康志願者の 4.9%で報告されたのみであった(53)。Carmona-Fonseca らは、プリマキン 60 mg 又は 120 mg が投与された患者で新たに脾腫の発現を報告した(52)。

腹部仙痛を除き、高用量のプリマキンを投与した三日熱マラリア患者での他の胃腸症状は臨床用量のそれと同様であった(52)(50)。また、高用量投与では、新たに不眠症や黄色皮膚も報告された(52)(53)。

タイ人の三日熱マラリア患者を対象にした Krudsood らの試験 (30 mg/日×5～14日間、60 mg/日×7日間) では、投与群間で有害事象（ヘマトクリット減少、胃腸障害、血液障害、一般・全身障害、神経系障害及び神経学的障害）に有意な差はなかった(50)。

全般的に、386 例が登録されたこれらの 5 試験(29)(51)(32)(52)(53)及び Krudsood ら(50)の試験から、プリマキンの高用量（50～70 mg/日）投与の忍容性は良好であると考えられた。有害事象の多くの重症度は軽度又は中等度であり、投与を中止した健康志願者は 3 例（胃腸炎の症状で入院した 2 例及び重度の蕁麻疹 1 例）であった(53)。

プリマキン 120 mg を投与した 11 例の患者で、チアノーゼを伴う重度のメトヘモグロビン血症（メトヘモグロビン 20%以上）が発現したが、プリマキンとキニーネを併用投与することにより、メトヘモグロビン値は半減したものの、腹痛の重症度は増し、忍容不可であった(29)。

さらに、超高用量のプリマキン（120～240 mg/日、2～4 日間）を投与した G6PD 正常のアフリカ系アメリカ人の健康志願者では、臨床的に重要でない軽度の溶血がみられた(67)。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象にした高用量（50 mg/日超又は 0.8 mg/kg/日超、最長 14 日間）のプリマキン投与（最長 14 日間）

- Clayman らが実施した最初の臨床試験では、プリマキンにより生じる腹痛の発現及びメトヘモグロビンは用量依存的に増加した(29)。
- プリマキンを食事と共に投与することにより、胃腸障害の有害事象の発現率を軽減した。
- 高用量のプリマキン投与による有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫、発汗）及び発現頻度（食欲不振、腹痛、悪心、そう痒症、発汗）は、臨床用量でみられた有害事象と異なった(74)。
- 全般的に、プリマキンの 50～70 mg/日の 7 日間投与の忍容性は良好であると考えられた。
- プリマキン 120 mg/日投与によるメトヘモグロビンの増加は、キニーネとの併用により減少したが、腹痛の頻度が増大した。

5.4.2.2.6 G6PD 正常の健康志願者を対象にしたプリマキン長期投与

長期間プリマキンに曝露された 618 例のうち、11 例がプリマキンに関連する有害事象により投与を中止した ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.6]項を参照)。投与期間中に血液学的パラメータの変動がみられたが、臨床的に重要なものはなく ((55)(29)(56)(59))、メトヘモグロビン血症の臨床徴候の報告もなかった。

プリマキン 30 mg/日に 50 週間曝露させた Fryauff ら(56)の試験のメトヘモグロビン(5.8 ± 2.9%)は、Baird ら(55)の 30 mg/日×20 週間投与(3.5%)とほぼ同様であった。これらのメトヘモグロビンは、プリマキンの標準投与である Clayman ら(29)の 15 mg/日×14 日間投与(6.1 ± 1.7%)及び 30 mg/日×14 日間投与(11.2 ± 3.6%)と比較しても大きな違いはなかった。プリマキンの投与期間によりメトヘモグロビンが増加することはないものと考えられた。

Baird ら(57)(55)は、Clayman ら(29)と同じく、食事と共にプリマキンを投与することにより胃腸障害の発現が軽減される可能性があるとして報告している。プリマキンを食事と投与した胃腸障害の 2~8.3% ((54)(60)(59)) に比べて、Fryauff らは、空腹時のプリマキン投与で 27.3% (6/22 例)の胃腸不快感が発現したと報告している(56)。

有害事象の種類は、三日熱マラリアの根治治療で報告されたものと類似していた。しかしながら、Baird らは、有害事象の頻度は、プリマキンが投与された健康志願者でクロロキンよりも有意に低いことを示した(57)。

さらに Baird らも、プリマキン投与群でプラセボ群よりも有害事象の発現頻度が低いと報告した(55)。対照的に、Fryauff らは、プリマキンが投与された健康志願者での咳嗽を除き、プリマキン群又はプラセボ群の健康志願者で類似した発現率を報告した(56)。

以上、G6PD 正常の健康志願者でのプリマキンの長期投与の忍容性は良好であると考えられた(57)(55)(29)(56)(58) (58)(54)(60)(59)。

三日熱マラリアの予防投与でのプリマキン(15~30 mg/日又は 0.25~0.5 mg/kg/日)の最長 50 週間までの長期投与

- 血液学的パラメータの変動に臨床的な徴候を認めなかった(例:メトヘモグロビン血症の徴候など)。
- プリマキンを長期期間投与してもメトヘモグロビンのリスクが増大することはないと考えられた。
- 有害事象の罹患密度は、咳嗽、頭痛、咽喉痛等を除きプリマキン投与又はプラセボ投与の健康志願者で同様であった。
- 胃腸障害の発現は、食事と共にプリマキンを投与すると軽減する。

5.4.2.2.7 G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者での有害事象の要約

プリマキンが投与された G6PD が正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者での有害事象の要約を以下に示す。

プリマキンが投与された G6PD が正常な三日熱マラリア患者又は健康志願者での有害事象

三日熱マラリアの根治治療でのプリマキンの臨床用量 (15~30 mg/日又は 0.25~0.5 mg/kg/日) の最長 14 日間投与

- プリマキン 15~30 mg の 7~14 日間投与で最も多かった有害事象は、軽度かつ一過性であり、主に胃腸障害 (腹痛、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐)、血液障害 (わずかなヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症・チアノーゼ、白血球増加症)、神経系障害 (頭痛)、呼吸器障害 (咳嗽)、神経学的障害 (浮動性めまい・回転性めまい)、皮膚障害 (発疹、蕁麻疹) 及び一般・全身障害 (脱力) に関連した有害事象であった。
- タフェノキンと比較して、プリマキン単独投与による有害事象は、少なくかつ軽度であった。
- プリマキンとクロロキン、ドキシサイクリン、アーテスネート又はジヒドロアルテミシニン・ピペラキンを前投与あるいは併用投与した時にも有害事象は同様であった。
- キニーネとプリマキンの併用投与では、腹痛や白血球増加症の発現率が高かったが、キニーネはプリマキンにより生じるメトヘモグロビンを減少させた。タフェノキンとクロロキンの併用投与 (N=55) と比較して、プリマキンとクロロキンの併用投与 (N=12) の忍容性は良好であり、投与中の胃腸障害の発現率は低く、プリマキンでは投与終了後に有害事象の発現はなかったが、タフェノキンでは 50% であった。
- クロロキンとプリマキンの併用投与は、クロロキンとキノサイド併用投与又はクロロキンと bulaquine 併用投与よりも、より優れるか類似する忍容性を示した。

三日熱マラリアの根治治療でのプリマキンの高用量 (≥ 50 mg/日又は ≥ 0.8 mg/kg/日) の最長 14 日間投与

- プリマキンの用量に依存した有害事象 (メトヘモグロビン血症及び腹痛)。
- 臨床用量でみられた有害事象と異なる種類の有害事象と発現率

三日熱マラリアの予防投与での最長 50 週間のプリマキンの長期投与 (15~30 mg/日又は 0.25~0.5 mg/kg/日)

- 安全かつ忍容性は良好であった。
- プリマキン又はプラセボが投与された健康志願者での有害事象の罹患密度は、咳嗽、頭痛、咽喉痛等を除き類似していた。

すべてのプリマキン投与に関する一般的な注意：

- プリマキンの食事との投与は、プリマキンの投与量や投与期間に関係なく、プリマキンに起因する腹痛を軽減した。

5.4.2.2.8 G6PD 欠損症を対象としたプリマキンの有害事象

5.4.2.2.8.1 G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与時の有害事象

プリマキンを単独投与した G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者を対象として 13 試験 (63)(62)(64)(70)(66)(71)(68)(72)(69)(65)(67)(73)及び症例報告(74)で有害事象が検討された ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.7.1]項を参照)。

民族的要因から、これらの臨床試験の症例は、タイプ A ((66)(64)(74)(68)(63)(62)(69)(65)(67)) 又は Mahidol 異型 ((74)(71)(72)(73)) の G6PD 欠損であったと考えられた。

アフリカ系 G6PD 欠損症：

Alving らは、プリマキン 15 mg/日投与時に、高感受性例では、30 mg/日の 14 日間投与よりも軽度の溶血を認めた(66)。ヘマトクリットの減少は、15 mg/日投与 (約 -5~10%) では 30 mg/日 (約-10~15%) よりも約 1/2 と低く、プリマキンの用量に依存的であった。しかしながら、プリマキン 60 又は 45 mg/週 の 8 週間投与では、溶血を生じることはなく、ヘマトクリットの減少もプリマキン 15 mg/日投与よりも低かった。高感受性の三日熱マラリア患者 (それぞれ 51、40 及び 61 例) を対象に、4-アミノキノリンを併用してプリマキン 60、45、30 mg/週投与の有効性を 8 週間投与して検討した。プリマキン 60、45 及び 30 mg 投与例の 6%、10% 及び 56% が治療に失敗し、三日熱マラリアの根治治療のためにはプリマキンの総投与量を考慮すべきであることが示唆された。安全性は、プリマキン 60 mg/週投与よりも 45 mg/週投与で良好であったので、三日熱マラリアの治療には、血中シズント薬と併用したプリマキン 45 mg/週 の 8 週間投与が高感受性の患者に安全かつ有効であり得ると報告された。また、溶血の程度はプリマキンの用量に依存的であった。

Fisher らの臨床試験では、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 2 例のうちの 1 例で、自己限定性の溶血性貧血を生じたが、ヘモグロビンが 9 g/L を超えていたため、投与中止を要することはなかった。さらに、クロロキン及びプリマキンの週 1 回 8 週間併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 6 例で溶血は生じなかった(69)。

Carr らは、プリマキン (用量未記載、30 mg/日の可能性が高い) が 1 週間予防投与されたイラクからの帰還兵のアフリカ系アメリカ人兵士 (潜在性 A-変異型) が、退院 3 日後に暗色便と尿、下肢浮腫、頭痛及び慢性咳嗽のため来院し、ヘマトクリットの減少 (-11.6%)、ヘモグロビンの減少 (-3.5 g/dL) 及び白血球増加症を認めたと報告している。この溶血も自己限定的であった(74)。

東洋系 G6PD 欠損症：

Everett ら(72)は、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した Mahidol 型の G6PD 欠損症の健康志願者 15 例のヘマトクリットの減少は、G6PD 正常の健康志願者 31 例と比較して、有意に大きかったと報告している (-9%対-1%、 $p < 0.0001$)。

Charoenlarp らは、タイ人の G6PD 欠損症の健康志願者 3 例に、1 ヶ月間隔で 2 回、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与し、その安全性を検討した(71)。志願者全例で、プリマキン投与中に中等度の溶血が発

現し、ヘマトクリットが9～13%減少したが、溶血後2～3日に始まった網状赤血球増加により自己限定的であった。プリマキン 15 mg を投与した Mahidol 欠損症での溶血の程度は、プリマキン 30 mg を投与した G6PD A-変異型の健康志願者のそれに相当すると考えられた。

Wilairatana らは、タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 1 例にプリマキン 30 mg/日の投与後に、ヘマトクリットの減少(11%) を認めた(73)。プリマキンの投与は、輸血処置のために一時的に中止され、その後患者は有害事象を発現することなく投与を完了した。

Aung-Thun-Batu ら(70)は、ミャンマー人及びインド人の G6PD 欠損症各 1 例の血液を⁵¹[Cr] で標識し、G6PD 正常のミャンマー人 2 例に輸血し、6 日目と 7 日目以降にプリマキンの標準量 (15 mg/日×14 日間) を投与した (1 例では 15 mg/日×14 日間+30 mg/日×5 日間)。G6PD 正常例 2 例で、G6PD 欠損血球の 34～48%に溶血を認めたが、ヘマトクリットは減少しなかった。プリマキン 15 mg 投与例で誘発された溶血の程度は、Alving ら(66)のプリマキン 30 mg (2 倍量) が投与された G6PD 欠損症の 1 例と同程度であると考えられた。

Carr (74)らは、プリマキンが予防投与 (用量未記載、30 mg/日の可能性が高い) されたイラクからの帰還兵の東洋系アメリカ人兵士 (G6PD 欠損症) 1 例で腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振、頭痛、黄色皮膚及び黄色眼、暗色尿を認め、顕著な白血球増加症、貧血 (ヘモグロビン: 11.2 g/dL) 及び網状赤血球増加症 (8.4%) が認められ、この溶血は自己限定的であった。

全般的に、これらの試験は、様々な欠損型の G6PD 欠損症例で、プリマキンの単独投与 (15～30 mg/ 日を最長 135 日間) により軽度～中等度の溶血が生じた(66)(74)(71)(68)(63)(62)(72)(69)(65)(67)(73)。

プリマキンの管理下の投与は、安全であるとされている。Beutler らは、溶血の場合には、プリマキンの投与を中止すべきであるとしている(90)。G6PD 欠損症のマラリア患者 22 例 (B 変異型 20 例及びミャンマー変異型 2 例) でのプリマキン 45 mg/週の 8 週間投与は安全であったと報告している(115)。以上のことから、様々な欠損型 (A-、B-、ミャンマー型) の G6PD 欠損症では、プリマキンの毎日投与よりも週 1 回投与がより安全であると考えられた。

Global Health Group 2014 では、G6PD 欠損症を含めプリマキンを毎日又は週 1 回単独投与した集団投与試験 (N=24,000～500,000) の 2 試験 (未公表) が報告され(116)、プリマキン毎日投与の患者 (プリマキンの総投与量は 210 mg) での溶血の発現率は 1%以下であり、プリマキン週 1 回投与の患者 (45～60 mg/週を 8～12 週間投与) では、ヘモグロビンがわずかに変動したと報告している。Archambeault らは、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した米軍兵士 415,340 例のうち、溶血性貧血は 1 例のみの発現であったと報告している(30) ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.1]項を参照)。

G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与

- 今までに 187 個の G6PD 変異対立遺伝子が特定され、G6PD 変異型はその量や質でそれぞれ異なる。
- プリマキンに対する感受性は、主に G6PD の 3 つの変異型で検討された（アフリカ：A-変異型、地中海：B-変異型、Mahidol 変異型）。
- 溶血の重症度は、プリマキンの用量に依存する。
- G6PD 東洋系変異型は、アフリカ系変異型よりもプリマキンに対する感受性が高いことを幾つかの試験が示した。
- しかしながら、プリマキン誘発性の溶血の重症度は、残存する G6PD の酵素活性のみには依存しない。
- G6PD 欠損症例では、プリマキンの週 1 回投与（45 mg/週を 8 週間投与）がプリマキンの毎日投与よりも安全であると考えられた。
- G6PD 欠損症例には管理下のプリマキン投与が推奨される。

5.4.2.2.8.2 G6PD 欠損症を対象としたクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートの併用投与時の有害事象

G6PD 欠損症を対象にプリマキンと殺シズント薬（クロロキン、アモジアキン又はアーテスネート）と併用投与又は前投与した時の有害事象が検討された（[M2.7.4: 2.1.1.2.2.7.2]項を参照）。

白人、アフリカ系アメリカ人及び地中海人種の G6PD 欠損変異型（潜在性 A-及び B-変異型）を対象にした検討

Brewer らは、G6PD 欠損症のアフリカ系アメリカ人健康志願者を対象にプリマキンとクロロキンの併用投与の安全性を評価した(75)。投与群 I では、プリマキン 45 mg とクロロキン 300 mg を週 1 回、投与群 II では週 2 回を 8 週間又は投与群 III では週 1 回 4 週間投与後に週 2 回 4 週間投与した。投与群 I では無症状の溶血が生じたが、投与群 II ではより急性かつ著しい溶血が生じた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少率は、投与群 II で投与群 I よりも大きく、投与群 III では投与群 I の減少を上回った。腹痛、不眠症、神経過敏、発熱及び感染が報告された。サリチル酸が投与された感染症の 1 例（投与群 III）で、溶血の程度がより重度であった。

以上のことから、プリマキンとクロロキンの週 1 回投与は、G6PD 欠損症の健康志願者にて最も安全性が良好であった。

George ら (78) 及び Stevenson ら(79)は、G6PD 欠損症の健康志願者 4 例及び 1 例をそれぞれ対象としてプリマキンの標準量とクロロキンを週 1 回併用投与した（潜在性 A-変異型が 3 例、潜在性 B-変異型が 2 例）。溶血は、B-変異型が A-変異型より重度であった。これらの症例の溶血した赤血球の割合は 8~23%であり、全例、初回投与後に投与を中止した。ヘマトクリットは、2-3 週間以内に正常値に達

し、溶血は自己限定的であった。また、黄色皮膚（3/5例）、着色尿（1/5例）、悪心（1/5例）、血管浮腫（1/5例）、蕁麻疹（1/5例）及びそう痒症（1/5例）も報告された。

Pannacciulli らは、プリマキンに対する高感受性（N=25、潜在性 G6PD B-変異型）と非感受性（N=3）のサルデーニャ人健康志願者を対象に週 1 回のプリマキン標準量（45 mg）とクロロキン投与（300 mg）の安全性を比較した(76)。G6PD 正常の 3 例では、溶血を認めなかったが、プリマキンを投与した G6PD 欠損症例の 76%（19/25 例）に様々な重度の溶血及びヘマトクリットの減少を認め、赤血球の寿命も短縮した。プリマキンとクロロキンの 2 回目が投与された 8 例のうち数例で生じたヘマトクリットの減少が、8 週間投与の安全性に関する問題点を提起した。なお、ヘマトクリットは増加し、溶血は自己限定的であった。

Ziai らは、イラン人 G6PD 欠損症の成人志願者（潜在性 B-変異型）4 例を対象にして、プリマキン及びクロロキンの週 1 回投与の安全性を検討した(77)。全例で溶血が生じ、ヘマトクリット及びヘモグロビン減少の平均は、それぞれ -11.5%及び -3.4 g であった。また、着色尿や蒼白も認められた。また、頭痛（2/4 例）、黄色皮膚（2/4 例）、食欲不振（1/4 例）、下肢痛（1/4 例）及び浮動性めまい（1/4 例）などの有害事象も報告された。著しい反応のため、初回投与後に投与を 1 例で中止したが、他の 3 例では、投与期間中、忍容可能であった。

白人、アフリカ系アメリカ人、地中海人 G6PD 欠損異型でのクロロキン及びプリマキンの週 1 回投与

- G6PD 欠損症のアフリカ系アメリカ人（潜在性 A-変異型）では、クロロキン及びプリマキンの週 1 回の併用投与（45 mg/週を 8 週間）はクロロキン及びプリマキンの週 2 回の併用投与よりも安全であった。
- 溶血の重症度は、アフリカ系アメリカ人 G6PD の A-変異型よりも、地中海 B-変異型でより重度であると考えられた。
- 溶血は自己限定的であった。
- 溶血の程度は、同一の G6PD 変異型を有する個体間で変動した。

アジア系又はブラジル系の変異型の G6PD 欠損症患者を対象としたプリマキンとクロロキンの前投与又は併用投与

クロロキン及びプリマキン標準投与は、クロロキン（25 mg/kg 又は 1,500 mg を 3 日間）の前投与とプリマキン（15 mg/日を 14 日間）投与を意味する。

Khoo らは、G6PD 欠損症のマレーシア人マラリア患者（三日熱マラリア及び熱帯熱マラリア）を対象にして、クロロキンとプリマキン併用投与及びクロロキン単独投与の安全性を検討した(80)。成人

患者の 31.3% (5/16 例) でプリマキン投与後に溶血が生じ、そのうち 3 例は輸血を要した。ヘモグロビン減少、間接ビリルビン増加、網状赤血球の増加がみられた。また、5 例に着色尿が認められ、2 例で急性腎不全を発現し、1 例では尿毒症が生じ腹膜透析を要した。クロロキン単独投与した G6PD 欠損症の患者 (成人 14 例、小児 10 例) では有害事象は報告されなかった。

Bangchang らは、タイ人の G6PD 正常三日熱マラリア患者 13 例及び G6PD 欠損症患者 13 例を対象にクロロキンとプリマキンの標準投与の安全性を比較した(81)。G6PD 欠損症の患者では、投与後にヘマトクリットが減少し、重度の溶血を生じた。その他の有害事象は、軽度かつ自己限定性の悪心、嘔吐、腹痛及び下痢であった。

Jones ら(36) 及び Krudsood ら(44)は、G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 (それぞれアフリカ系アメリカ人、タイ人) を対象にクロロキン及びプリマキンを投与した。Jones らは、プリマキン 20 mg/日を 14 日間投与した黒人症例 1 例で赤血球数の減少、ビリルビン反応の遅延並びに中等度の血尿を伴う中等度の溶血性貧血による投与中止を報告した(36)。Krudsood らは、プリマキンを投与した G6PD 欠損症患者 4 例でヘマトクリットの著しい減少を認めたが、投与中止又は輸血には至らなかった(44)。

Looareesuwan らは、三日熱マラリアのタイ人患者の G6PD 欠損症患者 14 例にクロロキン及びプリマキンの標準投与をした(84)。G6PD 欠損症では、G6PD 正常よりもわずかにヘマトクリットが減少したが、着色尿は認められず、輸血や医療介入も必要としなかった。

Karwacki らは、G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 1 例にクロロキン及びプリマキンを標準投与した後に、溶血、ヘマトクリット減少並びに急性腎不全が発現し、プリマキンの投与が中止された(82)。また、当該症例では、BUN 上昇、着色尿、嘔吐及び蒼白もみられた。

Ramos らもクロロキン投与後に次いでプリマキンを投与した G6PD 欠損症のブラジル人の三日熱マラリアの成人患者及び小児患者 (成人 10 例、小児 8 例) の全例で溶血が生じ、このうち約 70% の症例 (成人 7 例、小児 5 例) で輸血を必要とした(83)。白血球増加症を成人例の 60% (6/10 例) で認め、他に黄色皮膚 (18/18 例)、蒼白 (17/18 例)、着色尿(14/18 例)、発熱 (12/18 例)、嘔吐 (10/18 例)、脱水 (6/18 例)、チアノーゼ (3/18 例)、腎不全 (3/18 例) 及び低尿量 (1/18 例) を認めた。

Buchachart らは、クロロキン及びプリマキン標準投与後に、タイ人 G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の 22 例で溶血を認めずに軽度の貧血のみを認めた(38)。しかしながら、G6PD 正常群と比較して、欠損症群でヘマトクリットの減少を認めたが、輸血やその他の介入はしなかった。G6PD 正常群 342 例中 3 例で溶血が発現し、輸血を行った。

G6PD 欠損症のアジア人又はブラジル人でのクロロキンの前投与又はプリマキンとの併用投与

- 溶血の程度は、同一の変異型の G6PD 欠損症の患者でも予測できない。
- 自己限定性の溶血では、患者は輸血を必要としなかった。
- プリマキンの毎日投与の溶血については、投与中止や輸血がみられ、より重度であると考えられた。

アフリカ系アメリカ人の G6PD 欠損症の健康志願者（潜在性 A-変異型）を対象としたプリマキン及びアモジアキンの週 1 回の併用投与

Cahn らは、プリマキンに高感受性の黒人 (N=15) と非感受性の黒人及び白人 (N=15) の健康志願者を対象にアモジアキン (300 mg) 及びプリマキン (45 mg/週) を 8 週間投与した。非感受性例よりも高感受性例の赤血球数は低かったが、溶血性貧血を認めず、ヘモグロビンやヘマトクリットに有意な差もなく、軽度の悪心及び排尿時の熱感が報告された(85)。

アフリカ系 G6PD 欠損症の健康志願者を対象とした週 1 回のプリマキン及びアモジアキンの併用投与

- アフリカ系 G6PD 欠損症の健康志願者でのプリマキン及びアモジアキンの週 1 回の 8 週間投与の忍容性は良好であった。

タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者を対象としたアーテスネート前投与及びプリマキン投与

Silachamroon らは、タイ人 G6PD 欠損症の患者 44 例のうち 18 例にアーテスネート 100~200 mg を 5~7 日間投与した後に、プリマキン 30 mg/日を 7 日間投与した。これら 18 例のうち、4 例はヘマトクリット減少のため、プリマキンの投与を中止した。他に自己限定的あるいは治療を必要とする悪心、嘔吐及び腹部不快感がみられた(86)。

タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者を対象としたアーテスネート前投与及びプリマキン投与

- 同一の G6PD の変異型を有する個体間で溶血の程度は変動した。

これらの臨床試験で、G6PD 欠損症例でプリマキンにより生じた有害事象が報告された。溶血又はヘマトクリット減少により投与を中止した G6PD 欠損症の症例数は、プリマキンの毎日投与よりクロロキンとプリマキンの週 1 回投与で少なかった。

G6PD 欠損症例を対象としたプリマキンの毎日投与では、投与中止例 21 例のうち 11 例で輸血を必要とし、週 1 回、1~8 週間投与された症例では、投与を中止された症例はみられなかった。週 1 回投与での溶血は自己限定的であった。急性の溶血性貧血は、週 1 回投与よりもプリマキンの毎日投与では、より重度であった。

また、プリマキンにより生じた溶血は、G6PD 欠損 A-変異型を有する傾向にあるアフリカ系アメリカ人よりも、変異型 B-及び Mahidol 変異型が優勢である白人及びアジア人でより重度である。

WHO ERG (WHO 2012) は、近年、プリマキンによる根治治療のために G6PD 検査の実施を推奨している(117)。また、ERG は、軽度の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者集団に推奨されているプリマキン 45 mg の週 1 回投与を変更するに足るエビデンスがなく、当該集団のために有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスを必要とするとしている。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者へのプリマキン投与

- 今までに 187 個の G6PD 変異対立遺伝子が同定され、G6PD 変異型はその量や質が互いに異なる。
- プリマキンにより生じる溶血の重症度は、プリマキンの用量に依存する。
- 溶血の重症度は、残存する酵素活性のみに依存するものではない。
- G6PD 欠損の変異型の大きな変動、その診断が困難であること及び同一異型を有する三日熱マラリア患者でのプリマキンにより生じる溶血の重症度の予測不能性により、プリマキンは十分に活用されていない。
- Howes ら ((118)、(119)) は、最近、変異型 (タイプ 1、2 及び 3) の臨床的意義に従って、G6PD の分類システムを改めるよう提言した。タイプ 2 変異型 (WHO 1989 分類のクラス II 及び III (WHO1989)) は、溶血性貧血を生じるリスクが最も高い。
- Howes らは、G6PD 欠損の発現頻度の分布図を作成し、近年、マラリア流行地域内の G6PD 欠損の変異型を関連付けた(119)。プリマキンの投与前に G6PD 検査を必要とするマラリアの高感染地域に焦点を絞り、プリマキンの使用に関する国の方針をより綿密に定めることを求めている。
- G6PD 欠損症では、プリマキンの毎日投与よりも週 1 回投与 (45 mg/週を 8 週間投与) がより安全であると考えられた。
- プリマキンは G6PD 欠損症では管理下で投与することが推奨される。
- 多くの G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の PART 療法又は根治治療に、クロロキン 300 mg 及びプリマキン 45 mg (0.75 mg/kg) の週 1 回の 8 週間投与は、安全かつ有効であると考えられた。
- WHO (2010) 、CDC (2013) 及び HCSP (2008) は、プリマキンの投与前の G6PD 検査の実施を推奨している(9)(106)(120)。三日熱マラリアの根治治療にプリマキンを投与することを方針としている 56 カ国のうち 13 カ国で、プリマキン投与前の G6PD 検査が推奨されている(7)。

- WHOは軽度～中等度のG6PD欠損症の患者にクロロキン及びプリマキンの週1回投与の8週間投与を推奨しているが、重度のG6PD欠損症の患者には禁忌としている(2)。
- ERG (WHO 2012) は、軽度の変異型のG6PD欠損症の三日熱マラリアに現在推奨されているプリマキン 45 mgの週1回投与を変更するのに十分なエビデンスは得られていない(117)。
- 米国のCDCは、境界域のG6PD欠損症の患者に、このプリマキン週1回投与を推奨し、感染症あるいは熱帯医学の専門医への相談を勧めている(9)。
- G6PD欠損症の集団に対するプリマキンの有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスを必要としている (WHO 2012) (117)。

5.4.2.2.9 小児患者

プリマキンの投与は1歳以下の小児(87)又は4歳以下の小児(2)には推奨されてない。また、年少の小児は、通常プリマキンの臨床試験から除外されている(20)(121)。

5.4.2.2.9.1 G6PD正常小児集団での有害事象

米国(89)及びパプアニューギニア(64)(91)で、健康なG6PD正常の小児を対象にプリマキンの忍容性及び安全性が臨床試験3試験で検討された。

Hodgkinsonら(89)らにより、小児92例(白人小児64例及びアフリカ系アメリカ人小児28例)を対象にアモジアキン及びプリマキン(75/15 mg、0.6～1.0 mg/kg プリマキン)を週1回5週間管理下に投与して血液学的パラメータの推移を検討したプロスペクティブな臨床試験でヘマトクリットの変動は全例で正常範囲内であったと報告された。

Betuelaら(64)は、小児でのプリマキンの忍容性及び安全性が評価されておらず、また、アーテミスニンとプリマキンとの併用による中等度の貧血の懸念が生じたため、小児を対象に検討が行われた。G6PD正常の5～10歳の小児を対象にグループIでは252例にクロロキン(25 mg/kgを3日間)及びプリマキン(30 mg/日、0.50 mg/kg/日を14日間)を投与し、グループIIでは、259例にクロロキン及びプラセボを投与した。ヘモグロビンの減少は、両グループともに同様であった。追跡期間中(14日間)、その他の徴候や症状及び累積発現率に両グループ間で有意な差はなかった。また、グループIIIでは、1～5歳の小児を対象にアーテスネート(4 mg/kg/日を7日間)及びプリマキン(30 mg/日を14日間)を141例に投与した。溶血もみられず、ヘモグロビンの著しい変化もなかった。追跡期間中、有害事象の多くは発熱性疾患又は咳嗽であった。グループIに比べて、腹痛の発現率は有意に高かったが、悪心及び嘔吐の発現率は、プリマキンを食事と投与したグループIの小児症例(年長)と同程度であった。忍容性不良による投与中止例はいなかった。

高用量のプリマキン(0.5 mg/kg)とクロロキンあるいは高用量のプリマキン(0.5 mg/kg)とアーテスネートとの投与は、忍容性が良好であったこと並びにヘモグロビンの著しい減少がなかったことから、1～10歳のG6PD正常小児集団に、プリマキンとこれらの薬剤と投与は安全であると考えられた。

Moore らは、プリマキンの薬物動態の特性を明らかにし、小児集団でのプリマキンの高用量を短期間に投与できるようにするために、パプアニューギニアの5～12歳の健康なG6PD正常の小児28例を対象に高用量のプリマキンの単回投与（30及び60 mg、0.5及び1.0 mg/kg）した(91)。両用量ともに忍容性は良好であった。投与後に嘔吐した小児はいなかった。どちらの投与群でも追跡期間中に、有害事象の内容や重症度に変化はなく、また重度の有害事象の報告もなかった。肝腎機能の異常症例も認めなかった。ヘモグロビンに両群間で差はなかった。経時的にも両群間でメトヘモグロビンの有意な変化はなかった。

なお、表7に示したように小児の三日熱マラリア患者を含むLeslieら[5.3.5.1-7]及びLeslieら[5.3.5.1-8]の試験から、G6PD正常の小児症例での臨床的に重要な有害事象の報告はなく、忍容性は良好であった。

以上、1歳以上(90)(89)並びに5～12歳(91)のG6PD正常の健康な小児を対象に、プリマキンが投与（アモジアキン及びプリマキンの週1回投与、クロロキン及びプリマキン投与又はアーテスネート及びプリマキン投与、高用量プリマキンの単回投与）された。クロロキンとプリマキン、アーテスネートとプリマキンあるいは高用量のプリマキン（1.0 mg/kg）単回投与でも、溶血や投与中止の報告はなかった(64) (89)。

いずれのプリマキンの投与でも、プリマキンの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であると考えられた。しかしながら、上記の臨床試験の検討は健康小児を対象としており、小児の三日熱マラリア症例へのプリマキンを投与する時には、厳密な管理が必要と考えられる。

なお、CDC（2013）及びHCSP（2008）は、プリマキンの用量は0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとし(9)(106)、WHOガイドライン2010では、4歳未満の小児へのプリマキンの投与を推奨していない(2)。一方、WHOガイドライン2015では、6ヵ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(5)(12)(13)。

G6PDが正常な小児でのプリマキン

- 三日熱マラリアの根治治療にWHOガイドライン2010(2)では
 - プリマキンを4歳未満の小児に投与すべきではない。
- CDC 2013(9)及びHCSP 2008(106)では：
プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は0.5 mg/kg/日を超えるべきではない。
- Betuelaら(64)によると：
 - プリマキンは、パプアニューギニアの1歳を超えるG6PDが正常な小児には投与できる。
 - その他の小児患者集団での臨床試験がさらに必要である。

○プリマキンの投与に関して、WHOは1歳を超えるG6PDが正常な小児患者でのプリマキン投与の適切性を評価して定期的に検討することを推奨している。

5.4.2.2.9.2 G6PD欠損症の小児集団での有害事象

プリマキンが投与されたG6PD欠損症の小児症例で報告された有害事象の要約(件数)を以下に示す。

- 血液及びリンパ系障害:溶血 (n=54)、貧血 (n=21)、白血球増加症 (n=2)、脾腫 (n=21)
- 心障害:急性心不全 (n=9)
- 腎及び尿路障害、臨床検査関連:着色尿 (n=28)、腎不全 (n=5、死亡1例)、乏尿 (n=5)、尿毒症 (n=5)
- 皮膚障害:黄色皮膚 (n=26)
- 一般・全身障害:蒼白 (n=12)、傾眠状態 (n=3)、発熱 (n=3)
- 胃腸障害:嘔吐 (n=8)、腹痛 (n=8)、食欲不振 (n=1)
- 筋骨格障害:下肢痛 (n=8)
- 呼吸器系障害:息切れ (n=5)

G6PD欠損症の小児58例(健康志願者22例、三日熱マラリア患者36例)のうち55%(32/58例)の症例で投与が中止され、中止例のうち約70%(22/32例)で輸血された。Abeyaratneらの試験では、プリマキンの投与により全例で貧血やヘモグロビン血症が生じ、投与が中止され、これらのうち、腎不全が1例で発現して後死亡し、3例は貧血からの急性心不全による死亡であった(92)。

Hodgkinsonら(89)により、健康なG6PD欠損症の小児のプリマキンに対する感受性は、同じ薬剤の体重あたりの用量が投与されたG6PD欠損症の成人のそれと同程度であると考えられた。

Leslieら[5.3.5.1-8]により、三日熱マラリアの根治治療としてプリマキン45mg/回、8週間投与して、13歳のG6PD欠損症の小児患者1例で、一過性のヘモグロビン減少がみられたが、貧血の発現はなかったと報告されている。

G6PD欠損症の小児マラリア患者では、プリマキンが投与された時に、急性の溶血性貧血のリスクが高い。この特別な小児集団のための特定のガイドラインは存在せず、Abeyaratneらは、当該小児集団にプリマキンを投与する時には、管理下に投与すべきであり、慎重に観察するべきであるとしている(92)。

G6PD 欠損症の小児でのプリマキンの投与

- G6PD 欠損症の小児マラリア患者は、貧血のリスクがあり、それ故に、プリマキンが投与された時に、急性の溶血性貧血のリスクが高まる。
- この特別な小児集団のための特定のガイドラインは存在しない。
- この小児集団にプリマキンを投与する時には、管理下で投与すべきである。
- プリマキンを投与する時には、G6PD 欠損症の小児患者を注意して観察すべきである。

5.5 重篤な有害事象

国内外の臨床試験論文、臨床研究論文及び██████の██████資料に用いられた参考文献には、投与中止に関する情報はあっても、重篤な有害事象に関する情報は記載されていなかった。そのため、WHO の ERG (WHO 2012) が、プリマキンに関する安全性報告から収集した重篤な有害事象の要約を以下に示す(117)。

ERG は、死亡、生命を脅かした、入院又は重度の貧血 (ヘモグロビン 5 g/dL 未満) に至ったあるいはプリマキン投与後に重度と報告されたすべての有害事象を重篤とした。

集団投与を除く 69 試験 (G6PD 欠損症例を対象にした 20 試験、G6PD 欠損症の有無が不明の症例又は G6PD 欠損症例を除外した 49 試験) 及び症例報告から、G6PD 正常例 (G6PD 検査未実施 1 例での精神病性反応例の可能性を除く) では重篤な有害事象は報告されなかった。

臨床試験や症例報告で報告された重篤な有害事象 191 件のうち、25 件は G6PD が測定されなかった症例からの報告であり、161 件は G6PD 欠損症の健康志願者又はマラリア患者からの報告であり、その多くが G6PD 欠損症例からの報告であった。重篤な有害事象のうち、11.5% がプリマキンの過量投与 (推定) での報告であり、75.9% が三日熱マラリアのためにプリマキンの 15mg/日又は 30 mg/日が投与された患者からの報告であり、12.6% がプリマキンの 40mg あるいは 45 mg の単回投与又は週 1 回投与からの報告であった。推奨用量を超える用量が投与されたと考えられた重篤な有害事象の報告は小児からのものであった (95.5%)。小児用の錠剤が存在しなかったことが、小児症例での重篤な有害事象が多かった一因と考えられる。

数百万例の患者への集団投与から、プリマキン 15mg/日の 1 週間以上の投与 (2.9/100 万例) あるいはプリマキン 45mg の単回投与又は週 1 回投与 (重度の貧血 1 例のみ) での重篤な有害事象の発現率は非常に低かった。プリマキンが毎日投与された集団投与の重篤な有害事象のうち 61.5% は溶血であり、重度の溶血の推定発現率は 1.8/100 万例であった (95% 信頼区間上限: 1/225,753 例)。

詳細に安全性を検討した小規模のプロスペクティブな臨床試験から、プリマキンの重篤な有害事象の発現率は、毎日投与で単回投与又は週 1 回投与よりも低かった (0.26% 対 0.42%)。後者の投与で、重篤な有害事象の 43.8% は、12 歳未満の小児で発現した急性の溶血性貧血であった。

症例報告からの重篤な有害事象は、プリマキンの毎日投与で 108 例、30 mg 又は 45 mg の単回投与で 8 例であった。

重篤な有害事象

- G6PD 正常例では重篤な有害事象は報告されなかった。
- 重篤な有害事象 191 件のうち 161 件は、G6PD 欠損症の健康志願者又はマラリア患者からの報告であり、その多くが G6PD 欠損症例からの報告であった。
- 数百万例の患者への集団投与から、プリマキンの投与による重篤な有害事象の発現率は非常に低かった。
- プリマキンが毎日投与された集団投与の重篤な有害事象のうち 61.5%は溶血であり、重度の溶血の推定発現率は 1.8/100 万例であった。
- ERG (WHO 2012) は過量使用を避けるために、プリマキンの小児剤形の開発を求めている (117)が、プリマキンは非常に水溶性が高いので、小児又は低体重の成人にプリマキンの用量を調節することは可能である (未公表の見解、Sanofi 社)。

5.6 有害事象による中止

5.6.1 初回申請資料に用いた臨床試験論文の有害事象

Hockwald ら(28)は、プリマキンの単独投与又はクロロキンあるいはキニーネとの併用投与での安全性を検討した。黒色人種の健康志願者 110 例にプリマキン 30 mg を 14 日間投与し、5 例で溶血が発現しプリマキンの投与を中止した (4~12.5%)。これらの志願者のヘモグロビンが正常値に復した後、プリマキン 15 mg を投与した同一の 5 例のうち、1 例でヘモグロビンが 1~3%減少して貧血のため投与中止された[M2.7.4: 2.1.1.2.1]。

5.6.2 三日熱マラリアを対象としたプリマキンの安全性に関する公表臨床試験論文

5.6.2.1 G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) 単独投与

プリマキン (≤30 mg/日) 単独投与時のプリマキンの投与中止例を以下に示す[M2.7.4:2.1.1.2.2.1]。

Archambeault らのプリマキンの集団投与 (415,340 例) では、プリマキン 15 mg が 14 日間投与され、重度の蕁麻疹のために 1 例で投与が中止された(30)。

5.6.2.2 G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象とした臨床用量(最大 30 mg/日) のプリマキン及びクロロキンの投与

プリマキン及びクロロキンが投与された時の投与中止例を以下に示す[M2.7.4: 2.1.1.2.2.2]。

Dunne らの試験では、クロロキンとプリマキン 15 mg/日が投与され、投与皮膚障害によりプリマキンの投与が 2 例（2%、2/102 例）で中止された(43)。これらのうち、1 例では重度の斑状丘疹状皮疹が発現した。また、Schlossberg により、クロロキンとプリマキン 15 mg により重度のうつ病のため投与が中止された 1 例報告があった(46)。

5.6.2.3 G6PD 正常な三日熱マラリア患者を対象とした臨床用量（最大 30 mg/日）のプリマキン及びキニーネの投与

プリマキンの投与中止例の報告はなかった[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.3]。

5.6.2.4 G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象とした臨床用量（最大 30 mg/日）のプリマキン及びドキシサイクリンあるいはアーテスネートの投与

プリマキンによる投与中止例の報告はなかった[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.4]。

5.6.2.5 G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキンの非臨床用量（50 mg/日以上）の単独投与

プリマキンの投与中止例の報告を以下に示す[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.5]。

Clayman らの試験では、キニーネとプリマキン 120mg が投与された 1 例（16.7% : 1/6 例）で腹痛のために投与が中止された(29)。Clyde らの試験(51)では、チアノーゼによる投与中止が 1 例みられた。Ebringer らの試験(53)で、プリマキン 60 mg を投与した 1 例で重度の蕁麻疹が発現し、投与が中止され、また、他の 2 例でも胃腸障害で投与が中止された。

5.6.2.6 G6PD 正常の健康志願者を対象としたプリマキンの長期投与

プリマキンの長期投与時の投与中止例の報告を以下に示す[M2.7.4:2.1.1.2.2.6]。

Schwartz らの試験(58)では、プリマキン（15 mg/日）の 17~23 日間投与で胃腸障害のために健康志願者の 1%（1/106 例）で投与が中止された。Soto らの試験(54)では、プリマキン 30mg/日が投与された 122 例中 3 例（2.5%）に腹痛、心窩部痛又は重篤な嘔吐が発現し投与が中止された。また、Soto ら（1999）は、クロロキン 300 mg とプリマキン 30 mg /週の併用投与又はプラセボを 17 週間投与し 2%（2/100 例）で重篤な嘔吐のために投与が中止された。

Clayman ら(29)は、白人健康志願者 2 群の各 20 例にプリマキン 30 mg とクロロキン 300 mg の週 1 回又はクロロキン 150 mg の週 2 回を 52 週間投与し、各群の 1 例（5%）が腹部仙痛のために投与が中止された。

Shanks(61)らにより、プリマキン（7.5 mg/日）とドキシサイクリン(100 mg/日)により悪心（8%）、嘔吐（2%）、サンバーン（10%）及び頭痛（18%）が発現し、6%（3/53 例）の症例で投与が中止された（内容の記載なし）。

5.6.2.7 G6PD 欠損症を対象としたプリマキンの単独投与

Carr らの試験では、イラクから帰還兵にプリマキン（用量未記載、30 mg/日の可能性が高い）が投与され(74)、溶血性貧血のために2例でプリマキンの投与が中止された[M2.7.4:2.1.1.2.2.7]。

5.6.2.8 G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン及びクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートの併用投与

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン及びクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートの併用投与時の投与中止例の報告を以下に示す[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.7.2]。

Ziai らの試験では、溶血が4例全例生じ1例で投与が中止された(77)。George ら及びStevenson らの試験でも、溶血のために全例（5/5例）で投与が中止された(78)(79)。

Khoo ら(80)の試験では、G6PD 欠損症のマレーシア人マラリア患者を対象に、クロロキンとプリマキン併用投与時に31.3%（5/16例）の症例で溶血が生じ、5例に着色尿が認め、投与が中止された（2例で急性腎不全を発現し、1例では尿毒症が生じ腹膜透析を要した）。

Jones らの臨床試験では、プリマキン 20 mg/日を14日間投与した黒人症例1例で中等度の溶血性貧血により投与が中止された(36)。

Karwacki らは、クロロキン及びプリマキン標準投与後に、溶血、ヘマトクリット減少（19%）及び急性腎不全のために、G6PD 欠損症のタイ人症例1例で投与を中止した。BUN上昇、着色尿、嘔吐及び蒼白もみられた(82)。

Ramos らもクロロキン（25 mg/kg を3日間）を投与後にプリマキン（30 mg/日を7日間）投与し、全例（10例）で溶血が生じ、投与が中止された(83)。

Silachamroon らは、タイ人の G6PD 欠損症 18 例に、アーテスネート 100~200 mg を5~7日間投与後にプリマキン 30 mg/日を7日間投与し、ヘマトクリット減少のために4例（22.2%）で投与が中止された(86)。

5.6.2.9 G6PD 正常の小児集団

G6PD 正常の小児集団での投与中止例の報告はなかった[M2.7.4 : 2.1.1.2.2.8.1]。

Abeyaratne らのレトロスペクティブ試験では、プリマキンの初回投与後に21例全例で溶血、貧血、脾腫、黄色皮膚及び着色尿を発現し、投与が中止された(92)。

Khoo らの試験では、プリマキン投与後に着色尿を伴う溶血が小児患者の42.9%（2/7例）に発現し、投与中止と輸血を必要とした(80)。

Ramos らも G6PD 欠損症のブラジル人小児8例にクロロキン（25 mg/日を3日間）投与後にプリマキン（30 mg/日を7日間）を投与し、全ての小児患者で溶血を認め投与を中止した(83)。

5.6.2.10 G6PD 欠損症の小児集団

G6PD 欠損症の小児集団での投与中止例を以下に示す[M2.7.4:2.1.1.2.2.8.2]。

Ziai ら(77)は、G6PD 欠損症の健康なイラン人小児 6 例（半数がソラマメ中毒の既往歴を有する）対象にクロロキン及びプリマキンを週 1 回投与し、全例でプリマキンの初回投与後にヘマトクリット並びにヘモグロビンが減少し溶血が発現し、男児 1 例（6 歳）は、重度の溶血のため投与を中止し輸血した（16.7%）。

5.7 死亡

Abeyaratne ら(92)により報告されたスリランカの 4 例の死亡例 ([M2.7.4:2.1.1.2.2.8.2]項を参照)に加えて、WHO ERG (WHO 2012) (117)から、プリマキン投与による別の死亡例 9 例が報告された。トルコ人の三日熱マラリア患者 5 例（1978 年 WHO の内部報告）、肝臓壊死による 1 例（英国のイエローカード副作用報告システム）、剖検に基づきプリマキンにより生じた急性の溶血性貧血による死亡と診断された G6PD 欠損症のブラジル人 2 例(122)、米国での 1 例（1997 年 ウプサラ・モニタリングセンター）であった。公表された試験や集団投与で、投与量に関わらずプリマキン投与された全例を分母として、ERG は、プリマキンの経口投与に関連する死亡リスクを約 1/692,307 例と算出した（95%信頼区間上限：1/448,500 例）。他の死亡が報告されていない可能性はあるが、これらのデータからは、重度の溶血に関連する死亡率は低いことが示唆された。

死亡

- WHO ERG (WHO 2012) によると、プリマキンに関連する死亡率は低い(117)。

5.8 臨床検査データ

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報（5.3.5.1-1、3、4、6~9、5.3.5.4-1、2）のうち、臨床検査値に関する記載が示された報告は 2 報（5.3.5.1-8、9）のみであった ([M2.7.6:2.1] 項を参照)。

Leslie T らの報告 ([5.3.5.1-8]) では、G6PD 欠損症の小児患者 1 例（13 歳）を認め、当該症例では、一過性のヘモグロビンの減少がみられたが、プリマキン投与中に正常範囲に復し、また貧血の発現もなかった。また、アーテスネート及び高用量のプリマキン（30 mg/日）が投与された Krudstod S らの報告 ([5.3.5.1-9]) では、プリマキンの投与後にヘマトクリット値が減少することはなく正常範囲内であった。

の資料の臨床試験論文の有害事象について、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、メトヘモグロビン、BUN 並びにビリルビンの変化を[M2.7.4:2.1.1.2]項に示した。プリマキンの投与に伴いメトヘモグロビンの増加は、用量依存的であり、ヘモグロビンやヘマトクリットの減少がみられた。

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.9.1 人口統計学及び疾患

5.9.1.1 患者背景（年齢及び性別）

プリマキンの投与により、年齢、性別又は G6PD 欠損症が溶血性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、メトヘモグロビン血症及びチアノーゼ等の血液障害に関する有害事象に及ぼす影響を検討した（[M2.7.4 : 5.1.1]項を参照）。

成人でも小児でも、プリマキンの投与により、血液障害に関する有害事象がみられたが、全般的に軽度かつ一過性であり、投与中止例の報告はなく、年齢に関係なく、プリマキンとクロロキン並びにプリマキンとアーテスネートの投与は、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た。

Binh ら及び Nasveld らにより健康な女性志願者と男性志願者で発現した胃腸障害又は皮膚障害に関する有害事象に重大な違いはないと報告され、また、性別による血液障害に関する有害事象の報告もなかった(35) (33)。

5.9.1.2 G6PD 欠損症

G6PD が正常な患者又は健康志願者とは異なり、G6PD 欠損症の患者又は健康志願者では、G6PD 欠損により急性溶血に関連する有害事象の発現リスクが増大することが確認された（[M2.7.4:5.1.2]項を参照）。

5.9.1.3 合併症

Clayman らの試験(29)では、感染性肝炎の患者全例で入院中に改善がみられたことから、プリマキンの投与は臨床経過に影響を与えないことが示された。

Thong らは、臨床用量のプリマキンで、マラリア感染によるリンパ球増殖反応の抑制がみられたため、プリマキンが免疫抑制作用を有する可能性を示唆した(123)。それに対して、Fryauff らは、プリマキンを長期投与している健康志願者に様々な破傷風毒素やジフテリア抗原を投与したところ、リンパ球増殖反応はプリマキンによって抑制されるどころか、増強される可能性があるとして報告した(124)(125)(126)。

Kulkarni らの薬物動態試験では、慢性腎疾患の患者（24 例）にプリマキン（15 mg）を単回投与したが、有害事象は報告されなかった(127)。Duarte らは、有意な関連性を認めなかった（ $p = 0.63$ ）ものの高齢者は腎臓、肝臓、心臓の機能が低下していることがあり、また合併症治療のために他の治療を受けていることがあるため、プリマキンの毒性の影響をより受けやすいと考えられると報告している(42)。

5.9.1.4 併用薬又は前投与

三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に用いられるクロロキン、キニーネ、ドキシサイクリン、アーテスネートあるいはジヒドロアルテミシニン・ピペラキンとの併用投与又は前投与は、プリマキンの安全性に影響を及ぼさないものと考えられた ([M2.7.4:5.2.1]項を参照)。

5.9.1.5 妊娠及び授乳時の使用

プリマキンにより G6PD の状態が不明な胎児で急性の溶血性貧血が生じる可能性があるため、妊娠中の女性は臨床試験から主に除外されたので有害事象の報告はなかった。したがって、プリマキンは妊娠中の女性には禁忌である(9)(106)(2)。

授乳中の女性でのプリマキン投与に関するガイドラインは、不明確のままである。WHO は、プリマキン投与の禁忌を正当化する母乳中へのプリマキンの分泌に関して信頼できるデータはないとしており、授乳中の女性には医学的な管理下でのプリマキンの投与を推奨している(2)。Dollery によれば、プリマキンは乳汁中に移行するため、本剤を投与中の女性は、授乳すべきではなく、少なくとも授乳期間完了後まで投与を遅らせるべきであるとしている(87)。最終的に、プリマキンの母乳への移行が不明であるので、毒性 HSDB データベースでは、プリマキンの投与に注意を喚起している(128)。妊娠及び授乳中の薬剤に関する最新の参考ガイドによるとプリマキンの分子量は胎盤通過又は母乳中へ移行するには十分小さいとされている(129)。

妊娠及び授乳中の三日熱マラリア患者へのプリマキンの使用

- プリマキンにより G6PD の状態が不明な胎児で急性の溶血性貧血が生じる可能性があるため、プリマキンは妊娠中の女性には投与すべきでない (9)(106)(2)。
- 授乳中の女性に関するガイドラインは、何ら信頼できるデータがないままに不明確のままである。
 - WHO は、三日熱マラリアの授乳中の女性患者には、医学的な管理下でのプリマキンの投与を推奨している(2)。
 - WHO ERG は、プリマキンの母乳中への移行に関するさらなる臨床データを求めている(117)。

5.9.2 薬物相互作用

5.9.2.1 プリマキンとの併用が安全な薬剤

Clayman らは、キニーネ、メチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー)、ニコチンアミド、チオニン、ビンドシエドラーグリーン及びトルイジンブルーとプリマキンとの併用投与を報告している(29)。高用量のプリマキン投与では、単独投与に比較して併用投与ではメトヘモグロビン血症が低

かった。Edgcomb ら(27)により得られたデータ[M2.7.4 : 2.1.1.2.1]から、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）並びにキニーネは、メトヘモグロビン血症の減少に最も有効であると考えられた。

Clayman らは、「アミノフィリンの静脈内投与により腹部仙痛が短時間軽減されたことから、エフェドリン、テオブロミン及びアミノフィリンとプリマキンを併用投与した。それぞれの薬剤を経口投与すると高用量のプリマキン投与による症状の発現率や重症度が軽減した」と報告している(29)。

プリマキンとの併用が安全な薬剤

- プリマキンにより生じたメトヘモグロビン血症を軽減する薬剤
 - キニーネ
 - メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）（G6PD 欠損症の患者では投与不可）
 - ニコチンアミド
 - チオニン
 - ビンドシェドラーグリーン
 - トルイジンブルー（G6PD 欠損症の患者では投与不可）
- プリマキンによる腹部仙痛が軽減される薬剤
 - エフェドリン
 - テオブロミン
 - アミノフィリン

5.9.2.2 推奨されない併用薬

キナクリン（メパクリン、Atabrine®）は、パマキン(130)やペンタキン(131)の作用（メトヘモグロビン血症）を増強させることが示されているので、Clayman らは、安全性が正確に評価されるまでは、プリマキンをキナクリンと併用しないよう勧告した(29)。Alving らは、NADPH 依存性のプロセスでプリマキンの分解をキナクリンが阻害していることが考えられると報告している(66)。キナクリンは、また、G6PD の基質である NADPH とも競合すると考えられ、G6PD 欠損症ではプリマキンの溶血作用も増強すると考えられた。その後、Alving らは、2つの現象に関連性はなく、どちらかといえば G6PD 酵素に対するキナクリンの作用によるという仮説を立てている(66)。

プリマキンとキナクリンとの併用は、今でも禁忌とされている。前投与する場合には、キナクリンとプリマキンの投与を3ヵ月間空けることが推奨されている(128)。

スルファニルアミド（スルホンアミド系薬剤）及びアセトアニリド（解熱鎮痛薬）は、G6PD欠損症の志願者でプリマキンと同様に溶血作用がみられたため(65)、プリマキンと併用すべきではない。Luzzattoらは、薬剤誘発性のメトヘモグロビン血症の既往のあるG6PD欠損症患者で、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）は溶血性貧血を引き起こす可能性があるとして報告している(132)。フェナゾピリジン、コトリモキサゾール、スルファジアジン、キノロン系薬剤（ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシンを含む）、ニトロフラントイン、ラスブリカーゼ、トルイジンブルーも溶血を誘発し得る(133)(132)。

同様に、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アセトアミノフェン（パラセタモール）、シプロフロキサシン、クロラムフェニコール、ビタミンKとその類似体、アスコルビン酸、メサラジン、イソニアジド、グリベンクラミド、二硝酸イソソルビドも、G6PD欠損症の患者で溶血反応が生じる可能性があるため、注意して投与すべきである(133)(132)。なお、クロロキンとキニーネも溶血を生じ得る薬剤に分類されている(133)(132)。

さらに、骨髄抑制薬、抗腫瘍薬、コルヒチン、金塩、ペニシラミン、フェニルブタゾン、骨髄抑制を引き起こすことがあるため、避けるべきである(128)。

推奨されないプリマキンの併用薬

- プリマキンによるメトヘモグロビン血症を増強させる可能性のある薬剤：
 - キナクリン（メパクリン、Atabrine[®]）、プリマキンとキナクリンの投与は3ヵ月間空けること
- G6PD欠損症で溶血を生じることが知られている薬剤：
 - 抗マラリア薬：メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）、ダブソン
 - 鎮痛薬／解熱薬：フェナゾピリジン、アセトアニリド
 - 抗菌薬：コトリモキサゾール、スルファジアジン、キノロン系薬剤（ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシンなど）、ニトロフラントイン
 - その他：ラスブリカーゼ、トルイジンブルー
- 溶血を生じる可能性のあるその他の薬剤：
 - 抗マラリア薬：クロロキン、キニーネ
 - 鎮痛薬／解熱薬：アセチルサリチル酸（高用量のアスピリン）、アセトアミノフェン（パラセタモール）
 - 抗菌薬：スルファサラジン

- その他：クロラムフェニコール、イソニアジド、アスコルビン酸、グリベンクラミド、ビタミン K とその類似体、二硝酸イソソルビド
- 骨髄抑制を生じ得る薬剤
- 骨髄抑制薬、抗腫瘍薬、コルヒチン、金塩、ペニシラミン、フェニルブタゾン

5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

5.10.1 G6PD 正常者を対象とした三日熱マラリア又は卵形マラリア治療のためのプリマキン投与

日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者を対象とした Shimizu S らの臨床研究 (5.3.5.4-1) では、有害事象が 3 例 (肝機能障害 2 例、腹痛 1 例) 認められたが、ヘモグロビンやヘマトクリットのような溶血に関連する血液障害の有害事象の報告はなく、安全性に問題はなかった。主として 94 例中 85 例 (90.4%) にプリマキン 15mg/日が 14 日間 (48 例) 又は 30mg/日が 14 日間 (37 例) 投与された (5.4.1 項)。また、Miura T らの臨床研究 (5.3.5.4-2) でも日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアにプリマキン 15mg/日が 14 日間 (9 例) 又は 30mg/日が 14 日間 (9 例) 投与されたが、これらの症例に関する安全性の報告はなかった (5.4.1 項)。

海外の公表臨床試験論文 (5.3.5.1-1、3、4、6~8) では、主にプリマキン 15mg/日 (0.25mg/kg/日) が 14 日間 (9 例) 又は 30mg/日 (0.5mg/kg/日) が 14 日間され、また、0.75mg/kg/週が 8 週間投与された (5.3.5.1-9)。1 日の高用量は 1.17mg/kg/日 (投与期間 3 日間) であった (5.3.5.1-6)。胃腸障害、皮膚障害、神経系・神経学的障害及び血液障害に関する有害事象が報告されたが、投与中止例や輸血症例の報告はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった (5.4.1 項)。

三日熱マラリア患者にクロロキンを前投与又は併用投与してプリマキンを最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日を最長 14 日間投与した時の有害事象は、軽度かつ一過性であり、胃腸障害、血液障害、神経系障害・神経学的障害、皮膚障害、一般・全身障害に関連するものであった。皮膚障害及び重度のうつ病による投与中止 (3 例) みられ、輸血を要した症例 (3/342 例) みられたものの、全般的に、忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった (5.4.2.2.2 項)。

三日熱マラリア患者にキニーネとプリマキンを最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日、最長 14 日間投与した時に白血球増加症及び腹痛がみられたが、メトヘモグロビンやチアノーゼは減少し、忍容性は良好であった (5.4.2.2.3 項)。

三日熱マラリア患者にドキシサイクリン又はアーテスネートを併用投与又は前投与してプリマキンを最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日を最長 14 日間投与した時の忍容性は良好であった (5.4.2.2.4 項)。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象にプリマキンの高用量 (50 mg/日超又は 0.8 mg/kg/日超) を最長 14 日間した時に、腹部仙痛の発現率及びメトヘモグロビンは用量依存的に増加した。胃腸障害

に関する有害事象は食事とプリマキンを投与することにより軽減したが、全般的に、プリマキンの50～70 mg/日の7日間投与の忍容性は良好であると考えられた（5.4.2.2.5項）。

三日熱マラリアの予防を目的にプリマキン15～30 mg/日又は0.25～0.5 mg/kg/日を最長50週間までの長期間投与した時、血液学的パラメータの変動に臨床的な徴候を認めず、プリマキンを長期間投与してもメトヘモグロビンが増大することはなかった。有害事象は、咳嗽、頭痛、咽喉痛等を除き、有害事象の発現率はプリマキン群又はプラセボ群では類似していた。忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった（5.4.2.2.6項）。

健康な小児（1～10歳）にクロロキン及びプリマキン0.50 mg/kg/日が14日間又はアーテスネート及びプリマキン0.50 mg/kg/日が14日間投与された時に、胃腸障害に関連する有害事象はみられたものの臨床的に有意なヘモグロビンの変動はみられず忍容性は良好であり、プリマキンとクロロキンあるいはアーテスネートとの併用投与は安全であると考えられた。

以上、三日熱マラリア及び卵形マラリア患者へのプリマキン15mg/日（0.25mg/kg/日）又は30 mg/日（0.5 mg/kg/日）の14日間投与による忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。また、小児でもプリマキン0.50 mg/kg/日の14日間投与の忍容性が示された。

5.10.2 G6PD 欠損症患者でのプリマキンの投与

Leslie Tらの臨床試験（5.3.5.1-9）では、G6PD 欠損症1例を認め0.75mg/kg/週が8週間投与され、ヘモグロビンの減少を認めたが正常に復し、臨床的に重要な貧血も報告されなかった（5.4.1項）。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者で、溶血又はヘマトクリット減少により投与を中止した症例数は、プリマキンの毎日投与よりとプリマキンの週1回投与で少なかった。

輸血を必要とした症例数もプリマキンの毎日投与では多く、週1回投与では、輸血を必要とせず、週1回投与での溶血は自己限定的であった。溶血の重症度は、週1回投与よりもプリマキンの毎日投与で、より重度であった。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の根治治療には、クロロキン300 mg 及びプリマキン45 mg（0.75 mg/kg）/週の8週間投与は、安全かつ有効であると考えられた。

WHOは軽度～中等度のG6PD 欠損症の患者にクロロキン及びプリマキン0.75 mg/kgの週1回投与の8週間投与を推奨し、重度のG6PD 欠損症の患者には禁忌としている。WHOは、G6PD 欠損症の集団に対するプリマキンの有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスが必要であるとしている（5.4.2.2.8項）。

5.11 過量投与

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) からは、過量投与に関する情報はなかった。██████ の ████████ 資料の参考文献で過量投与の報告 1 報あった (1 例報告)。

Burgoine ら(134)は、クロロキン及びプリマキンが投与された G6PD 欠損症のミャンマー人の三日熱マラリアの男性患者 (35 歳) が 4 日目に誤ってプリマキンを過量に服用 (165 mg) した 1 例を報告した。投与 4 日目の受診時には、重度の着色尿を伴う錯乱、脱力、結膜蒼白、黄色強膜、ヘマトクリット減少、BUN 上昇、クレアチニン上昇が認められたが、輸血及び適切な治療後に、回復し、1 週間後に退院した。

プリマキンの高用量 (120～240 mg) が投与された Edgcomb ら(27)の試験では、腹部仙痛、メトヘモグロビン血症、白血球増加症や白血球減少症が報告された ([M2.7.4: 2.1.1.2.1] 項を参照)。

プリマキンの非臨床用量 (50 mg/日以上) の検討でも白血球増加症、白血球減少症、メトヘモグロビン血症、チアノーゼ、腹部仙痛などの有害事象が報告されている ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.5] 項を参照)。

また、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 (PBRER/PSUR: Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report) によれば過量投与が 1 例 (重篤) 及び偶発的過量投与が 1 例 (重篤) 報告されている ([M2.7.4:6.1]項を参照)。

5.12 依存性又は薬物乱用

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) 及び ████████ の ████████ 資料の参考文献中にも薬物乱用に関する情報はなかった。

また、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の PBRER/PSUR に薬物乱用に関連する情報はなかった。

5.13 反跳現象

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) には、離脱症状及び反跳現象に関する情報はなかった。██████ の ████████ 資料の参考文献中のプリマキン最長 50 週間投与の検討では、離脱症状及び反跳現象に関する有害事象はみられず、有害事象の発現率もプリマキン又はプラセボ間で同様であった ([M2.7.4: 2.1.1.2.2.6]項を参照)。

また、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の PBRER/PSUR には離脱症状及び反跳現象に関連する情報はなかった。

5.14 市販後の使用経験

国内では、プリマキンは未承認であるため、国内には市販後データは存在しない。プリマキンは、1952 年 1 月に米国で承認され、その後、1972 年 4 月に現在の製剤が米国で承認され、次いでカナダ及びコロンビアで承認され販売されている。調査期間が 2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の最新の

定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 (PBRER/PSUR: Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report) では、1972年4月12日～2014年4月12日の情報を含み累積した安全性情報が記載されている。以下にこれらの要約を示す。

なお、当該調査期間中に Sanofi 社による進行中もしくは完了したプリマキンの臨床試験はなかった。

IMS (Intercontinental Marketing Services) データ及び WHO ガイドラインからプリマキンの平均投与量を 15 mg と仮定すると、2013年1月1日～2013年12月31日の間のプリマキンの出荷数量は [REDACTED] 錠と推定される。また、2002年1月1日～2013年12月31日の間の出荷数量は [REDACTED] 錠と推定される。

PBRER/PSUR (2013年4月13日～2014年4月12日) の副作用を [M2.7.4: 6.1、表 36~表 38] に示す。海外で2014年4月12日までに市販後(文献からの報告を含む)に報告された重篤な副作用は、Spontaneous, incl. Literature and Regulatory で 51 例 148 件、Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources で 8 例 8 件が報告された ([M2.7.4: 6.1、表 36] を参照)。その主な内容は、「血液及びリンパ系障害」では、貧血、溶血並びにメトヘモグロビン血症、「臨床検査」では、心電図 QT 延長及びヘモグロビン減少、「腎及び尿路障害」では、着色尿並びにヘモグロビン尿であった。また、死亡例が 1 例報告された。Unsponsored studies では、重篤な副作用が 1 例 2 件報告され、その内容は腎不全及び尿管細管間質性腎炎であった ([M2.7.4: 6.1、表 37] を参照)。

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では、「血液及びリンパ系障害」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・全身障害及び投与部位の状態」は 24 例であり、発熱 (14 件) が多く、「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) が多く、「心臓障害」は 8 例でチアノーゼ (5 件)、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」は 7 例で呼吸困難 (6 件) が多く、「感染症及び寄生虫症」は 6 例で三日熱マラリア原虫感染 (6 件) であった ([M2.7.4: 6.1、表 38] を参照)。

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) 及び [REDACTED] の [REDACTED] 資料中の臨床試験論文には、QT 延長の報告はなかったが ([M2.7.4: 6.1] 項を参照)、当該 PBRER/PSUR では、重篤な QT 延長が 4 件報告され、また、クロロキンとプリマキンの併用投与により QT が延長するとの報告 (135)(136) がある。これらのことから、添付文書案では、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤と本剤を併用する患者あるいは心疾患等リスクを有する患者では、QT 間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある旨の注意を喚起することとした。

5.15 安全性に関する考察及び結論

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) からは、胃腸障害、皮膚障害、神経系・神経学的障害及び血液障害に関する有害事象が報告されたが、投与中止例や輸血症例の報告はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

の資料の参考文献に基づく臨床試験からの症例数は420,000例を超えた。これらの臨床試験で高頻度に投与されたプリマキン15 mg/日及び30 mg/日の14日間投与により臨床的に重要な有害事象の発現はみられず、忍容性は良好であった。

プリマキンの単独投与では、軽度かつ一過性の有害事象が発現した。主に、胃腸障害（腹痛、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐）、血液障害（軽度のヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症/チアノーゼ、白血球増加症）、神経系障害（頭痛）、呼吸器障害（咳嗽）、神経学的障害（浮動性めまい/回転性めまい）、皮膚障害（発疹、蕁麻疹）、一般・全身障害（脱力）に関連するものであった。投与中止に至った症例は、蕁麻疹による1例のみであった。また、Claymanらにより、食事とのプリマキンの投与は胃腸障害の発現率を軽減すると報告され(29)、その後、プリマキンの高用量が投与された臨床試験での軽減はより顕著であった(137)(53)。WHOは、食事とプリマキンとの投与を推奨している(2)。

三日熱マラリア又は卵形マラリアの急性期の治療には、一般にクロロキンなどの殺シズント薬が投与される。クロロキンを前投与又は併用投与したプリマキン投与時の有害事象は、軽度かつ一過性であり、胃腸障害（腹痛、嘔吐、悪心、下痢）、血液障害（ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症/チアノーゼ、貧血、ヘマトクリット減少、白血球増加症）、神経系障害・神経学的障害（頭痛、神経過敏、回転性めまい、浮動性めまい）、皮膚障害（そう痒症/発疹）、一般・全身障害（脱力）に関連するものであった。プリマキンの単独投与時の有害事象とほぼ同様であり、クロロキンを併用してもプリマキンの安全性リスクを増悪させないことが示された。Garfieldらは、推定190万のマラリア患者（三日熱マラリア及び熱帯熱マラリアを含む）にクロロキン及びプリマキンを集団投与し、忍容性は良好であったと報告している(114)。

三日熱マラリア患者にキニーネとプリマキンを投与した時に、単独投与と比較して、白血球増加症及び腹痛がみられたが、メトヘモグロビンやチアノーゼは減少し、最近、Sutantoら(48)により、キニーネ及びプリマキンの併用投与例で新たに耳鳴及び難聴が報告された(それぞれ1人1日あたり0.2件及び0.1件/人-日)。全般的に、臨床的に問題となる有害事象もみられず、忍容性は良好であった。

三日熱マラリア患者にドキシサイクリン又はアーテスネートを併用投与又は前投与してプリマキンを最大30 mg/日又は0.5 mg/kg/日を最長14日間投与した時の有害事象は、既に示された有害事象と比較して、特異な有害事象の発現はなく、忍容性は良好であることが示され、安全性に問題はなかった。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象にプリマキンの高用量（50 mg/日超又は0.8 mg/kg/日超）を最長14日間した時に、腹部仙痛の発現率及びメトヘモグロビンは用量依存的に増加した。胃腸障害に関する有害事象は食事とプリマキンを投与することにより軽減した。高用量のプリマキン投与による有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫、そう痒症、発汗）は、臨床用量でみられた有害事象と

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

異なった。プリマキン 120 mg/日投与によるメトヘモグロビンの増加は、キニーネとの併用により減少したが、腹痛の頻度が増大した。投与中止例は 3 例で、胃腸障害が 2 例及び重度の蕁麻疹の 1 例であった。全般的に、プリマキンの 50～70 mg/日の 7 日間投与の忍容性は良好であると考えられた。

三日熱マラリアの予防を目的にプリマキン 15～30 mg/日又は 0.25～0.5 mg/kg/日を最長 50 週間までの長期間投与した時、血液学的パラメータの変動や生化学的パラメータの変動が認められたが、臨床的な徴候を認めなかった。プリマキンを長期間投与してもメトヘモグロビンが増大することはなかった。胃痛、頭痛及び倦怠感の発現頻度は、クロロキン投与よりプリマキン投与で有意に少なかった。呼吸障害（咳嗽、息切れ）の発現頻度は、プラセボよりもプリマキンで有意に多かった。咳嗽、頭痛、咽喉痛等を除き、有害事象の発現率はプリマキン群又はプラセボ群では類似していた。忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

健康な小児（1～10 歳）にクロロキン及びプリマキン 0.50 mg/kg/日が 14 日間又はアーテスネート及びプリマキン 0.50 mg/kg/日が 14 日間投与された時に、胃腸障害に関連する有害事象はみられたものの臨床的に有意なヘモグロビンの変動はみられず、小児でのプリマキン 0.50 mg/kg/日の 14 日間投与の忍容性は良好であり、プリマキンとクロロキンあるいはアーテスネートとの併用投与は安全であると考えられた。

なお、CDC ガイドライン（2013）及び HCSP（2008）は、プリマキンの用量は 0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとし、WHO ガイドライン 2010 では、4 歳未満の小児にプリマキンを投与しないことを推奨している (9)(106) (2)。一方、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(5)(12)(13)。

以上、小児への本剤投与の年齢下限は一定ではなく、本剤投与の推奨年齢の下限は未だ確立されていないこと、また、本剤投与の医療ニーズはあることから、添付文書案では 4 歳未満の小児への本剤の投与に関しては、溶血に留意して、頻回に血液検査を行う旨の注意を喚起することとした。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者で、溶血又はヘマトクリット減少により投与を中止した症例数は、プリマキンの毎日投与よりプリマキンの週 1 回投与で少なかった。

輸血を必要とした症例数もプリマキンの毎日投与では多く、週 1 回投与では、輸血を必要とせず、週 1 回投与での溶血は自己限定的であった。溶血の重症度は、週 1 回投与よりもプリマキンの毎日投与で、より重度であった。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の根治治療には、クロロキン 300 mg 及びプリマキン 45 mg (0.75 mg/kg) /週の 8 週間投与は、安全かつ有効であると考えられた。

WHO は軽度～中等度の G6PD 欠損症の患者にクロロキン及びプリマキン 0.75 mg/kg の週 1 回投与の 8 週間投与を推奨し、重度の G6PD 欠損症の患者には禁忌としている。WHO は、G6PD 欠損症の集団

に対するプリマキンの有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスが必要であるとしている。

G6PD 欠損症の小児 58 例のうち 55% (32/58 例) の症例で投与が中止され、中止例のうち約 70% (22/32 例) で輸血された。Abeyaratne らの試験では、プリマキンの投与により全例で貧血やヘモグロビン血症が生じ、投与が中止され、これらのうち、腎不全が 1 例で発現した後に死亡し、3 例は貧血からの急性心不全による死亡であった。これらの一因にプリマキンの過量投与の可能性があるとされている(92)。

Leslie ら (2008) は三日熱マラリアの根治治療としてプリマキン 45 mg/週の 8 週間投与の有効性を検討した試験で、13 歳の G6PD 欠損症の小児患者 1 例で、一過性のヘモグロビン減少がみられたが、貧血の発現はなかったと報告している (5.3.5.1-8)。

G6PD 欠損症の小児マラリア患者では、プリマキンが投与された時に、急性の溶血性貧血のリスクが高い。この特別な小児集団のための特定のガイドラインは存在せず、当該小児集団にプリマキンを投与する時には、管理下に投与すべきであり、慎重に観察するべきであるとしている。

しかしながら、G6PD 欠損症に関しては、国内では G6PD 検査用の診断薬が未承認であるため G6PD 欠損症の有無及びその程度の診断は実地医療の場では不可能であることから、G6PD 欠損症の重症度を問わず全ての G6PD 欠損症の患者へのプリマキンの投与を禁忌とすることとした ([M1.8]項を参照)。

プリマキンは溶血を誘発するおそれのある他の薬剤と併用してはならないこと及び G6PD 欠損の有無が不明の患者ではプリマキンによる副作用が増悪することがあるため、慎重に投与して観察する必要がある。そのため、添付文書案で、本剤の投与は、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験を有する医師又はその指導の下で行う旨、また、本剤を投与する患者には、投与前及び投与中に血液検査を行う旨の注意を喚起することとした ([M1.8]項を参照)。

プリマキンは、1952 年に米国で承認されて以来、三日熱マラリアの根治治療に使用されてきた。PBRER/PSUR から海外で 1972 年 4 月 12 日～2014 年 4 月 12 日までに市販後に報告された重篤な副作用は、59 例 156 件であり、死亡例は 1 例であった。ERG (WHO 2012) は、プリマキンの経口投与に関連する死亡リスクを、およそ 1/692,307 例と算出している (95%信頼区間上限値: 1/448,500 例)。報告されていない死亡例がある可能性はあるものの重度の溶血に関連する死亡率は低いことが示唆される(117)。また、PBRER/PSUR では、4 件の重篤な QT 延長が報告され、また、クロロキンとプリマキンの併用投与により QT が延長するとの報告(135)(136)もあることから、添付文書案では、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤と本剤を併用する患者あるいは心疾患等リスクを有する患者では、QT 間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある旨の注意を喚起することとした。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

以上、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 15 mg/日 (0.25 mg/kg/日) の 14 日間又は 30 mg/日 (0.5 mg/kg/日) の 14 日間投与は、忍容性が良好であり、安全性に問題はないものと考えられた。なお、小児患者へのプリマキンの投与は、WHO ガイドライン 2010、CDC ガイドライン (2013) 及び HCSP (2008) を順守することにより、当該患者での安全性の確保が高まるものと考えられた(2)(9)(106)。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

プリマキンは、殺シズント薬による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプロノ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に有効性が高い薬剤である。国内では、これまでプリマキンは未承認のままであり、熱帯病治療薬研究班に登録した医療機関からの要請に基づいてプリマキンが提供されてきた。米国で、1952年にプリマキンは承認されて以来、三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療のために国内外のガイドラインや教科書でその使用が推奨され、海外では広く長期間に渡り使用されてきている(1.2項)。IMS データから、2002年1月1日～2013年12月31日の間の出荷数量は ████████錠と推定されている。

6.1 有効性

海外臨床試験論文(5.3.5.1-1~7)及び国内臨床研究論文(5.3.5.4-1、2)から、プリマキンの15 mg(又は0.25 mg/kg)の1日1回、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、有効性が示された。WHOガイドラインでも、G6PDが正常な患者でのプリマキン0.25 mg/kgの1日1回、14日間投与が推奨されている(2)。また、三日熱マラリアの根治治療には体重当たりの総投与量3.5 mg/kg以上で有効であると報告されている(104)(105)。Shimizu Sら(5.3.5.4-4)は、三日熱マラリアの再発症例は、東南アジアでの感染例1例及び体重不明1例を除き、体重当たりの総投与量が3.5 mg/kgを下回っていたが、プリマキン30 mgを投与するなどして、体重当たりの総投与量が3.5 mg/kgを超えて、三日熱マラリアは治癒したと報告している。体重60 kgの患者でのプリマキン標準量(15 mg/日×14日間)投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kgに相当するので、プリマキンに耐性を有するパプアニューギニアやその他の地域での感染を除き、体重60 kg未満の三日熱マラリアの患者では、プリマキンの標準量(体重当たりの総投与量>3.5 mg/kg)投与で有効に治療できる可能性が考えられると報告している。一方、体重60 kg以上の患者では、体重当たりの総投与量が3.5 mg/kgを超えるように、プリマキンの高用量投与が必要であると考えられる。

WHOガイドライン2010は、オセアニア及び東南アジアの感染では、プリマキン0.5 mg/kgを投与すべきであるとしている(2)。WHOガイドライン2015では、東南アジアやオセアニア地域での熱帯性で再発頻度の高い三日熱マラリアにはプリマキン0.5 mg/kg/日の投与を推奨している(8)。一方、CDCは、感染地域に関わらず、プリマキンの高用量30mgの1日1回、14日間投与を推奨している(9)。海外臨床試験論文2報(5.3.5.1-8、9)及び国内臨床研究論文3報(5.3.5.4-1~3)では、プリマキン30 mg/日又は0.5 mg/kg/日の14日間投与は、三日熱マラリアの再発を抑制し、再発までの期間を延長し、また、本剤標準量投与後の再発症例への高用量投与により治癒又は抑制したことから、プリマキンの高用量投与は臨床的に有効であると考えられた。さらに、パプアニューギニアや東南アジア地域でのプリマキン標準量投与後の三日熱マラリア再発例の報告に加え、その後、インド、アフガニスタン、ブラジル、コロンビア、ソマリア、エチオピアなどの地域でも標準量のプリマキン投与後の再発例が報告さ

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

れ、再発例にはプリマキンの投与量を増やすことにより、再発率が減少することから、海外では、プリマキンの高用量投与が推奨されている (5.3.5.4-2)。

本邦のマラリアは輸入マラリアであり、プリマキン標準量に抵抗性を示す地域での三日熱マラリア感染も考慮して、三日熱マラリアを完全に治癒するために、CDC ガイドライン (2013) 及び保健当局の治療ガイドラインが推奨する高用量のプリマキン投与 (30 mg/日の 14 日間投与) が妥当であると考えられた(9)(11)(13)(10)。

卵形マラリアの根治治療には、国内の治療ガイドライン、WHO ガイドライン (2010 並びに 2015(8))、UK のガイドライン及びオーストラリアのガイドラインでは、標準量のプリマキン 15 mg/日 (0.25 mg/kg/日) の 14 日間投与を推奨している。一方、CDC ガイドライン (2013)、カナダのガイドライン (2009 並びに 2014(13)) 及びフランスのガイドライン (HCSP 2008) では、高用量のプリマキン 30 mg/日の 14 日間投与を卵形マラリアの根治治療に推奨している。

海外臨床試験論文 9 報 (5.3.5.1-1~9) は、卵形マラリア患者を対象としていなかったが、国内臨床研究論文 (5.3.5.4-1、2) では、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかった。また、Faucher ら(107)、Mellon ら(108)、de Laval ら(109) 及び Tordrup ら(110)も、同様に、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかったと報告している。

しかしながら、近年、三日熱マラリアに比べて少ないもののプリマキン標準量投与後の卵形マラリアの再発例が報告され、高用量のプリマキン 30 mg/日が投与された再発例では、その後、再発を認めなかったと報告されている(111)(112)(113)。これらの報告は、卵形マラリアの根治治療にプリマキン 30 mg/日投与を推奨している CDC ガイドライン (2013)、カナダのガイドライン (2009 並びに 2014(13)) 及び HCSP (2008)、さらに、Baird らの総説(21)並びに「Mandell、Douglas 及び Bennett」教科書 (第 7 版及び第 8 版(17)) を支持している。

以上のことを踏まえて、卵形マラリアを完全に治癒するためにも、三日熱マラリアと同じくプリマキンの高用量投与 (30 mg/日の 14 日間投与) が妥当であると考えられた。

小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアに、CDC ガイドライン (2013) は、プリマキン 0.5 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与を推奨している(9)。小児集団を含んだ海外臨床試験論文 2 報 (5.3.5.1-7、8) から、プリマキン 0.25 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与並びに 0.5 mg/kg の 1 日 1 回、14 日間投与は、それぞれプラセボに比し、小児の三日熱マラリア患者の再発率を低下させたことから、いずれの投与方法も臨床的に有効であると考えられた。また、国内臨床研究論文 1 報 (5.3.5.4-4) から、日本人の小児三日熱マラリア及び卵形マラリア症例でのプリマキンの有効性が示唆された (本剤の投与量に関する記載なし)。

以上、プリマキンの標準量 (0.25 mg/kg/日×14 日間) 又は高用量 (0.5 mg/kg/日×14 日間) 投与は、小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制して有効性を示し、また、忍容性は良好であり安全性に問題はないと考えられた。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を考慮す

ると、これらのマラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与（0.5 mg/kg/日、14 日間投与）が妥当であると考えられた。

G6PD 欠損症に関する Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、WHO ガイドライン(2)が推奨する投与方法であるプリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与が三日熱マラリア患者（G6PD 欠損症 1 例を検出）に投与され、当該投与方法は、プラセボに比し、三日熱マラリアの再発率を有意に低下させ、有効性を示した。しかしながら、国内では G6PD 検査用の診断薬が未承認であるため G6PD 欠損症の有無及びその程度の診断は実地医療の場では不可能であることから、G6PD 欠損症の重症度を問わず全ての G6PD 欠損症の患者へのプリマキンの投与を禁忌とすることとした（[M1.8]を参照）。

以上、クロロキン等の殺シズント薬による急性期治療後のプリマキンの標準量及び高用量投与は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制し、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に有効であることが示された。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発の報告があることから、三日熱マラリア及び卵形マラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与（30 mg/日、14 日間投与）が妥当であると考えられた。

6.2 安全性

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報（5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2）からは、胃腸障害、皮膚障害、神経系・神経学的障害及び血液障害に関する有害事象が報告されたが、投与中止例や輸血症例の報告はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

の資料中の参考文献に基づく臨床試験からの症例数は、420,000 例を超えた。これらの臨床試験で高頻度に投与されたプリマキン 15 mg/日及び 30 mg/日の 14 日間投与で、臨床的に重要な有害事象の発現はみられず、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た。

プリマキンの単独投与では、主に、胃腸障害（腹痛、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐）、血液障害（軽度のヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、白血球増加症）、神経系障害（頭痛）、呼吸器障害（咳嗽）、神経学的障害（浮動性めまい／回転性めまい）、皮膚障害（発疹、蕁麻疹）、一般・全身障害（脱力）に関連する有害事象がみられたが軽度かつ一過性であった。投与中止症例は、蕁麻疹による 1 例のみであった。また、Clayman ら(29)により、食事とのプリマキン投与は胃腸障害の発現率を軽減すると報告され、その後、プリマキンの高用量投与された臨床試験で、より顕著な軽減を示した(137)(53)。WHO は、プリマキンの食後投与を推奨している(2)。

三日熱マラリア又は卵形マラリアの急性期の治療には、一般にクロロキンなどの殺シズント薬が投与される。クロロキンを前投与又は併用投与したプリマキン投与時の有害事象は、軽度かつ一過性で

2.5 臨床に関する概括評価 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

あり、クロロキンを併用してもプリマキンの安全性リスクを増悪させないことが示された。クロロキン及びプリマキンが推定 190 万人のマラリア患者（三日熱マラリア及び熱帯熱マラリアを含む）に投与された集団投与から忍容性は良好であったと報告された(114)。

三日熱マラリア患者にキニーネとプリマキンを投与した時に、単独投与と比較して、白血球増加症及び腹痛がみられたが、メトヘモグロビンやチアノーゼは減少した。全般的に、臨床的に問題となる有害事象もみられず、忍容性は良好であった。

三日熱マラリア患者にドキシサイクリン又はアーテスネートを併用投与又は前投与してプリマキンを最大 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日を最長 14 日間投与した時の有害事象は、既に示された単独投与での有害事象と比較して、特異な有害事象の発現はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象にプリマキンの高用量（50 mg/日超又は 0.8 mg/kg/日超）を最長 14 日間投与した時に、腹痛の発現率及びメトヘモグロビンは用量依存的に増加した。胃腸障害に関する有害事象は食事とプリマキンを投与することにより軽減した。高用量プリマキン投与による有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫）及び発現頻度（食欲不振、腹痛、悪心、そう痒症、発汗）は、臨床用量のプリマキン投与の有害事象と異なった。投与中止は胃腸障害が 2 例及び重度の蕁麻疹の 1 例であった。全般的に、プリマキンの 50~70 mg/日の 7 日間投与の忍容性は良好であると考えられた。

三日熱マラリアの予防を目的にプリマキン 15~30 mg/日又は 0.25~0.5 mg/kg/日を最長 50 週間までの長期間投与した時、血液学的パラメータの変動や生化学的パラメータの変動が認められたが、臨床的な徴候を認めなかった。プリマキンを長期間投与してもメトヘモグロビンが増大することはなかった。忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

健康な小児（1~10 歳）にクロロキン及びプリマキン 0.50 mg/kg/日が 14 日間又はアーテスネート及びプリマキン 0.50 mg/kg/日が 14 日間投与された時に、胃腸障害に関連する有害事象はみられたが、臨床的に有意なヘモグロビンの変動はみられなかった。小児へのプリマキン 0.50 mg/kg/日、14 日間投与の忍容性は良好であり、プリマキンとクロロキンあるいはアーテスネートとの併用投与は安全であると考えられた。

なお、WHO は、三日熱マラリアの根治治療のために、プリマキンを 4 歳未満の小児に投与すべきではないとしている(2)。一方、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(5)(12)(13)。また、CDC ガイドライン（2013）及び HCSP（2008）は、プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は 0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとしている(9)(106)。

以上、小児への本剤投与の年齢下限は一定ではなく、本剤投与の推奨年齢の下限は未だ確立されていないこと、また、本剤投与の医療ニーズはあることから、添付文書案では4歳未満の小児への本剤の投与に関しては、溶血に留意して、頻回に血液検査を行う旨の注意を喚起することとした。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者で、溶血又はヘマトクリット減少による投与中止例数は、プリマキンの毎日投与よりプリマキンの週1回投与で少なかった。

輸血を必要とした症例数もプリマキンの毎日投与では多く、週1回投与では、輸血を必要とせず、週1回投与での溶血は自己限定的であった。急性の溶血性貧血の重症度は、週1回投与よりもプリマキンの毎日投与でより重度であった。G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の根治治療には、クロロキン 300 mg 及びプリマキン 45 mg (0.75 mg/kg) /週の8週間投与は、安全かつ有効であると考えられた。

WHO は軽度～中等度の G6PD 欠損症の患者にクロロキン及びプリマキン (0.75 mg/kg) の週1回投与の8週間投与を推奨し、重度の G6PD 欠損症の患者には禁忌としている(2)。WHO は、G6PD 欠損症の集団に対するプリマキンの有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスが必要であるとしている。

G6PD 欠損症の小児 58 例のうち 55% の症例で投与が中止され、中止例のうち約 70% で輸血された。Abeyaratne らの試験では、プリマキン投与により全例で貧血やヘモグロビン血症が生じ、投与が中止され、これらのうち、腎不全が1例で発現して死亡し、3例は貧血からの急性心不全による死亡であった(92)。これらの一因にプリマキンの過量投与の可能性があると考えられている。

Leslie ら (2008) は三日熱マラリアの根治治療としてプリマキン 45 mg/週の8週間投与 (クロロキン 25 mg/kg を3日間投与に次いで) した試験で、13歳の G6PD 欠損症の小児患者1例で、一過性のヘモグロビン減少がみられたが、貧血の発現はなかったと報告している(5.3.5.1-8)。

G6PD 欠損症の小児マラリア患者では、プリマキンが投与された時に、急性の溶血性貧血のリスクが高い。この特別な小児集団のための特定のガイドラインは存在せず、当該小児集団にプリマキンを投与する時には、管理下に投与すべきであり、慎重に観察するべきであるとしている。

しかしながら、G6PD 欠損症に関しては、国内では G6PD 検査用の診断薬が未承認であるため G6PD 欠損症の有無及びその程度の診断は実地医療の場では不可能であることから、G6PD 欠損症の重症度を問わず全ての G6PD 欠損症の患者へのプリマキンの投与を禁忌とすることとした([M1.8]項を参照)。

プリマキンは溶血を誘発するおそれのある他の薬剤と併用してはならないこと及び G6PD 欠損の有無が不明の患者ではプリマキンによる副作用が増悪することがあるため、慎重に投与して観察する必要がある。そのため、添付文書案で、本剤の投与は、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験を有する医師又はその指導の下で行う旨、また、本剤を投与する患者には、投与前及び投与中に血液検査を行う旨の注意を喚起することとした ([M1.8]項を参照)。

プリマキンは、1952年に米国で承認され以来、三日熱マラリアの根治治療に使用されてきた。PBRER/PSUR から海外で1972年4月12日～2014年4月12日に市販後に報告された重篤な副作用は59例156件であり、死亡例は1例であった。ERG (WHO 2012) は、プリマキンの経口投与に関連する死亡リスクを、およそ1/692,307例と算出している(95%信頼区間上限値: 1/448,500例) (2)。報告されていない死亡例がある可能性はあるものの重度の溶血に関連する死亡率は低いことが示唆される。また、PBRER/PSUR では、4件の重篤なQT延長が報告され、また、クロロキンとプリマキンの併用投与によりQTが延長するとの報告(135)(136)があることから、添付文書案では、QT間隔を延長させる可能性のある薬剤と本剤を併用する患者あるいは心疾患等リスクを有する患者では、QT間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある旨の注意を喚起することとした。

以上、プリマキンは既に国内外で三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のために1952年以来長期間に渡り使用されてきた。国内外のガイドライン及び教科書が推奨するプリマキン15 mg/日(0.25 mg/kg/日)の14日間投与又は30 mg/日(0.5 mg/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、有効性が示された。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発の報告があることから、三日熱マラリア及び卵形マラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与(30 mg/日、14日間投与)が妥当であると考えられた。また、プリマキン15 mg/日(0.25 mg/kg/日)の14日間投与又は30 mg/日(0.5 mg/kg/日)の14日間投与では、懸念される血液障害や胃腸障害はみられたものの忍容可能であり、安全性に問題はないものと考えられた。

なお、小児患者へのプリマキンの投与はWHOガイドライン2010、CDCガイドライン(2013)及びHCSP(2008)を順守することにより、また、4歳未満の小児に関しては、頻回に血液検査を行うことにより、安全性の確保が高まるものと考えられた(2)(9)(106)(5)(13)。

7 参考文献

1. Singh B, Sung LK, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet*. 2004;363:1017-24.
2. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 2010;47-53.
3. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health health importance? *Trend Parasitol*. 2008;24(9):406-10.
4. Galinski MR, Barnwell JW. Monkey malaria kills four humans. *Trend Parasitol*. 2009;25(5):200-04.
5. World Health Organization. World malaria report : 2014. WHO Global Malaria Programme. 2014 , Geneva, Switzerland.
6. 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).寄生虫薬物治療の手引き-2014-改訂第8.2版.2014;1-7.
7. World Health Organization. World malaria report : 2013. WHO Global Malaria Programme. 2013 , Geneva, Switzerland.
8. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria Third edition. 2015.
9. Centers for Disease Control and Prevention. CDC TREATMENT GUIDELINES Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). July 2013. 2013;1-8.
10. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al, for the HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines. *Journal of Infection*. 2007;54:111-21.
11. Northern Territory Department of Health Centre for Disease Control. Guidelines for Malaria 6th Edition September 2012. 2012;4-9.
12. Public Health Agency of Canada.Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009.2009; 10-47.
13. Public Health Agency of Canada.Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria.2014.
14. 小川 聡. 改訂第8版 内科学書. 中山書店. 2013;2:129-31.
15. 吉田 眞一, 柳 雄介, 吉開 泰信. 戸田新細菌学. 改訂34版. 南山堂. 2013;782-84.
16. Mandell GL, Benenat JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Seventh Edition Volume 2. CHURCHILL LIVINGSTONE. 2010;3451-54.
17. Benenat JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition. Volume 1. Saunders. 2014;3070-90.

18. Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White NJ. Manson's Tropical Diseases TWENTY-THIRD EDITION. ELSEVIER SAUNDERS. 2014;532-600.
19. Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue3.
20. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria treated with chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. art. No.:CD004389. [DOI:10.1002/14651858.CD004389. pub3]
21. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine Therapy for Malaria. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:1336-45.
22. Recht J, Ashley E, White N. SAFETY OF 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES. World Health Organization. 2014. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241506977/en/>
23. 木村 幹男. 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業 A分野 希少疾病治療薬の開発に関する研究 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 (課題番号: KHA2031) 平成 19 年度研究報告書.3 2008;21
24. 木村 幹男. 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業 A分野 希少疾病治療薬の開発に関する研究 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 (課題番号: KHA2031) 平成 20 年度研究報告書.3 2009;23
25. 木村 幹男. 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業 A分野 希少疾病治療薬の開発に関する研究 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究 (課題番号: KHA2031) 平成 21 年度研究報告書.3 2010;24
26. 木村 幹男. 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立 平成 22 年度 総括・分担研究報告書.3 2011 ; 49
27. Edgcomb JH, Arnold J, Yount EH Jr, Alving AS, Eichelberger L, Jeffery GM, et al. Primaquine, SN 13272, a new curative agent in vivax malaria: a preliminary report. *J Natl Malar Soc*. 1950; 9(4):285-292.
28. Hockwald RS, Arnold J, Clayman CB, Alving AS. Toxicity of primaquine in Negroes. *J Am Med Assoc*. 1952; 149(17): 1568-1570.
29. Clayman CB, Arnold J, Hockwald RS, Yount EH Jr., Edgcomb JH, Alving, AS. Toxicity of primaquine in Caucasians. *J Am Med Assoc*.1952; 149(17):1563-1568.
30. Archambeault CP. Mass antimalarial therapy in veterans returning from Korea. *JAm Med Assoc*. 1954;154(17):1411-1415.
31. Cowan WK, Evans DA. PRIMAQUINE AND METHEMOGLOBIN. *Clin Pharmacol Ther*. 1964; 5: 307-309.
32. Pukrittayakamee S, Imwong M, Chotivanich K, Singhasivanon P, Day NP, White NJ. A comparison of two short-course primaquine regimens for the treatment and radical cure of Plasmodium vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*.2010; 82(4): 542-547.

33. Nasveld P, Kitchener S, Edstein M, Rieckmann K. Comparison of tafenoquine (WR238605) and primaquine in the post-exposure (terminal) prophylaxis of vivax malaria in Australian Defence Force personnel. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96(6): 683-684.
34. Paul MA, McCarthy AE, Gibson N, Kenny G, Cook T, Gray G. The impact of Malarone and primaquine on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(7): 738-745.
35. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(5):747-753.
36. Jones R, Jr., Jackson LS, Di Lorenzo A, Marx RL, Levy BL, Kenny EC, et al. Korean vivax malaria. III. Curative effect and toxicity of primaquine in doses from 10 to 30 mg. daily. *Am J Trop Med Hyg.* 1953;2(6):977-982.
37. Luxemburger C, van Vugt M, Jonathan S, McGready R, Looareesuwan S, White NJ, et al. Treatment of vivax malaria on the western border of Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(4):433-438.
38. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Phophak N, Srivilairit, S, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32(4):720-726.
39. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG, Jr., Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* malaria relapse. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1095-1103.
40. Coatney GR, Getz ME. Primaquine and quinocide as curative agents against sporozoite-induced Chesson strain vivax malaria. *Bull World Health Organ.* 1962; 27: 290-293.
41. Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol.* 1989;40(1):21-23.
42. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65(5): 471-476.
43. Dunne MW, Singh N, Shukla M, Valecha N, Bhattacharyya PC, Patel K, et al. A double blind, randomized study of azithromycin compared to chloroquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria in India. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(6):1108-1111.
44. Krudsood, S, Wilairatana, P, Tangpukdee, N, Chalermrut, K, Srivilairit, S, Thanachartwet V, et al. Safety and tolerability of elubaquine (bulaquine, CDRI 80/53) for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Korean J Parasitol.* 2006;44(3):221-228.
45. Greaves J, Evans DA, Fletcher KA. Urinary primaquine excretion and red cell methaemoglobin levels in man following a primaquine:chloroquine regimen. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 10(3): 293-295.
46. Schlossberg, D. Reaction to primaquine. *Ann Intern Med.* 1980; 92(3): 435.

47. Cooper WC, Myatt AV, Hernandez T, Jeffery GM, Coatney GR. Studies in human malaria. XXXI. Comparison of primaquine, isopentaquine, SN-3883, and pamaquine as curative agents against Chesson strain vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1953; 2(6): 949-957.
48. Sutanto I, Tjahjono B, Basri H, Taylor WR, Putri FA, Meilia RA, et al. Randomized, open-label trial of primaquine against vivax malaria relapse in Indonesia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1128-1135.
49. Elmes NJ, Nasveld PE, Kitchener SJ, Kocisko DA, Edstein MD. The efficacy and tolerability of three different regimens of tafenoquine versus primaquine for postexposure prophylaxis of *Plasmodium vivax* malaria in the Southwest Pacific. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(11): 1095-1101.
50. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phophak N, Baird JK, Brittenham GM, Looareesuwan S. High-dose primaquine regimens against relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78(5): 736-740.
51. Clyde DF, McCarthy VC. Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med Hyg.* 1977; 26(3): 562-563.
52. Carmona-Fonseca J, Alvarez G, Maestre A. Methemoglobinemia and adverse events in *Plasmodium vivax* malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(2): 188-193.
53. Ebringer A, Heathcote G, Baker J, Waller M, Shanks GD, Edstein, MD. Evaluation of the safety and tolerability of a short higher-dose primaquine regimen for presumptive anti-relapse therapy in healthy subjects. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105(10): 568-573.
54. Soto J, Toledo J, Rodriguez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, et al. Primaquine prophylaxis against malaria in nonimmune Colombian soldiers: efficacy and toxicity. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):241-244.
55. Baird JK, Lacy MD, Basri H, Barcus MJ, Maguire JD, Bangs MJ, et al. Randomized, parallel placebo-controlled trial of primaquine for malaria prophylaxis in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1990-1997.
56. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL, et al. Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet.* 1995;346(8984):1190-1193.
57. Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, Bangs MJ, Subianto B, Wiady I, et al. Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52(6):479-484.
58. Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxycycline. 1999; *Clin Infect Dis* 29(6): 1502-1506.
59. Wittmer JF. Aeromedical Aspects of Malaria Prophylaxis with Chloroquine- Primaquine. *Aerosp Med.* 1963; 34: 944-947.

60. Soto J, Toledo J, Rodriguez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled assessment of chloroquine/primaquine prophylaxis for malaria in nonimmune Colombian soldiers. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):199-201.
61. Shanks GD, Barnet A, Edstein MD, Rieckmann KH. Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. *Med J Aust.*1995; 162(6): 306-307, 309-310.
62. Dern RJ, Weinstein IM, Leroy GV, Talmage DW, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. I. The localization of the drug-induced hemolytic defect in primaquine-sensitive individuals. *J Lab Clin Med.*1954; 43(2): 303-309.
63. Dern RJ, Beutler E, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. II. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character. *J Lab Clin Med.*1954; 44(2): 171-176.
64. Beutler E, Dern RJ, Alving, AS. The hemolytic effect of primaquine. IV. The relationship of cell age to hemolysis. *J Lab Clin Med.* 1954;44(3):439-442.
65. Flanagan CL, Schrier SL, Carson PE, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. VIII. The effect of drug administration on parameters of primaquine sensitivity. *J Lab Clin Med.*1958; 51(4): 600-608.
66. Alving AS, Johnson CF, Tarlov AR, Brewer GJ, Kellermeyer RW, Carson PE. Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1960;22:621-631.
67. Kellermeyer RW, Tarlov AR, Schrier SL, Carson PE, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. XIII. Gradient susceptibility to hemolysis of primaquinesensitive erythrocytes. *J Lab Clin Med.*1961; 58: 225-233.
68. Degowin RL, Eppes RB, Powell RD, Carson PE. The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ.*1966; 35(2): 165-179.
69. Fisher, GU, Gordon MP, Lobel HO, Runcik K. Malaria in soldiers returning from Vietnam. Epidemiologic, therapeutic, and clinical studies. *Am J Trop Med Hyg.* 1970;19(1):27-39.
70. Aung-Than-Batu, Hla-Pe U, Thein-Than. Primaquine induced haemolysis in G-6-PD deficient Burmese. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1970;64(5):785-786.
71. Charoenlarp P, Areekul S, Pholpothi T, Harinasuta, T. The course of primaquine-induced haemolysis in G-6-PD-deficient Thais. *J Med Assoc Thai.* 1973; 56(7): 392-397.
72. Everett WD, Yoshida A, Pearlman E. Hemoglobin E and glucose-6-phosphate deficiency in the Khmer Air Force (Cambodia). *Am J Trop Med Hyg.*1977; 26(4): 597-601.
73. Wilairatana P, Silachamroon U, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Bussaratid V, et al. Efficacy of primaquine regimens for primaquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Am JTrop Med Hyg.* 1999;61(6):973-977.

74. Carr ME Jr., Fandre MN, Oduwa FO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in two returning Operation Iraqi Freedom soldiers who developed hemolytic anemia while receiving primaquine prophylaxis for malaria. *Mil Med.* 2005; 170(4): 273-276.
75. Brewer GJ, Zarafonetis CJ. The haemolytic effect of various regimens of primaquine with chloroquine in American Negroes with G6PD deficiency and the lack of an effect of various antimalarial suppressive agents on erythrocyte metabolism. *Bull World Health Organ.* 1967; 36(2): 303-308.
76. Pannacciulli I, Salvidio E, Tizianello A, Parravidino G. Hemolytic effects of standard single dosages of primaquine and chloroquine on G-6-PD-deficient caucasians. *J Lab Clin Med.* 1969;74(4): 653-661.
77. Ziai M, Amirhakimi GH, Reinhold JG, Tabatabaee M, Gettner ME, Bowman JE. Malaria prophylaxis and treatment in G-6-PD deficiency. An observation on the toxicity of primaquine and chloroquine. *Clin Pediatr (Phila).* 1967; 6(4): 242-243.
78. George JN, Sears DA, McCurdy PR, Conrad ME. Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. *J Lab Clin Med.* 1967; 70(1): 80-93.
79. Stevenson DD, McGerity JL. Simultaneous drug reactions in the same patient. Chloroquine-Primaquine sensitivity. *JAMA.* 1970; 212(4): 624-626.
80. Khoo KK. The treatment of malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients in Sabah. *Ann Trop Med Parasitol.* 1981; 75(6): 591-595.
81. Bangchang KN, Songsaeng W, Thanavibul A, Choroenlarp P, Karbwang J. Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patients with vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(2): 220-222.
82. Karwacki JJ, Shanks GD, Kummalue T, Watanasook C. Primaquine induced hemolysis in a Thai soldier. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1989; 20(4): 555-556.
83. Ramos Junior WM, Sardinha JF, Costa MR, Santana MS, Alecrim MG, Lacerda MV. Clinical aspects of hemolysis in patients with *P. vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(4): 410-412.
84. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Bussaratid V, et al. Chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(3):225-230.
85. Cahn MM, Levy EJ. The tolerance to large weekly doses of primaquine and amodiaquine in primaquine-sensitive and non-sensitive subjects. *Am J Trop Med Hyg.* 1962; 11: 605-606.
86. Silachamroon U, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Wilairatana P, Chalearmrult K, Mint HY, et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(1):14-18.
87. Dollery, C. *Therapeutic drugs.* London, UK, Churchill Livingstone. 1991: 209-213.
88. Briggs, GF, RK; Yaffe SJ. Primaquine. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference Guide in Pregnancy and Lactation, Ninth Edition.* Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 1208.

89. Hodgkinson R, Courtney KO, Haggerty M. Effect of intermittent administration of a combination of amodiaquin and primaquine (Camoprime) on the hematocrit of primaquine-sensitive and non-sensitive children. *Am J Trop Med Hyg.* 1961; 10: 128-134.
90. Betuela I, Bassat Q, Kiniboro B, Robinson LJ, Rosanas-Urgell A, Stanisic D, et al. Tolerability and safety of primaquine in Papua New Guinean children 1 to 10 years of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2146-2149.
91. Moore BR, Salman S, Benjamin J, Page-Sharp M, Robinson LJ, Waita E, et al. Pharmacokinetic properties of single-dose primaquine in Papua New Guinean children: feasibility of abbreviated high-dose regimens for radical cure of vivax malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):432-439.
92. Abeyaratne KP, Halpe NL. Sensitivity to primaquine in Ceylonese children due to deficiency of erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Ceylon Med J.* 1968;13(3):134-138.
93. Fletcher K.A., Price Evance D.A., Gilles H.M., Greaves J., Bunnag D., Harinasuta T. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bull. World Health Organ.* 1981;59:407-412.
94. Ward SA, Mihaly GW, Edwards G, Looareesuwan S, Phillips RE, Chanthavanich P, et al. Pharmacokinetics of primaquine in man II. Comparison of acute vs chronic dosage in Thai subjects. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1985;19:751-755
95. Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, Nicholl DD, Orme ML, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19:745-50.
96. Edwards G, McGrath CS, Ward SA, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Davis TME, et al. Interactions among primaquine, malaria infection and other antimalarials in Thai subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993;35:193-198
97. Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, Orme ML, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of primaquine in man: identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. *Br. J. clin. Pharmacol.* 1984;17:441-446
98. Cuong BT, Binh VQ, Dai B, Duy DN, Lovell CM, Rieckmann KH, et al. Does gender, food or grapefruit juice alter the pharmacokinetics of primaquine in healthy subjects? *British Journal of Pharmacology.* 2006;61:682-689.
99. Bhatia SC, Saraph YS, Revankar SN, Doshi KJ, Bharucha ED, Desai ND, et al. Pharmacokinetics of Primaquine in Patients with P. Vivax Malaria. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986;31:205-210.
100. Bangchang KN, Songsaeng W, Thanavibul A, Choroenlarp P, Karbwang J. Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patients with vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88(2):220-222
101. Kim YR, Kuh HJ, Kim MY, Kim YS, Chung WC, Kim SI, et al. Pharmacokinetics of primaquine and carboxyprimaquine in Korean patients with vivax malaria. *Arch Pharm Res.* 2004;27(5):576-580.

102. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. *Am. J. Tro. Med. Hyg.* 2009;81(5):747-753
103. Elmes NJ, Bennett SM, Abdalla H, Carthew TL, Edstein MD. Lack of sex effect on the pharmacokinetics of primaquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74(6):951-952
104. Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. A consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:393-5.
105. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:471-6.
106. HCSP (2008). Recommendation for extending Primaquine prescriptions in the treatment of *P. vivax* and *P. ovale* malaria. High Council of Public Health, 17 October 2008.
107. Faucher JF, Bellanger AP, Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Genton S, Hoen B. Primaquine for radical cure of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* malaria: an observational survey (2008-2010). *J Travel Med.* 2013;20(2):134-6.
108. Mellon G, Ficko C, Thellier M, Kendjo E, Aoun O, Adriamanantena D. et al. Two cases of late *Plasmodium ovale* presentation in military personnel. *J Travel Med.* 2014;21(1):52-4.
109. de Laval F, Oliver M, Rapp C, de Santi VP, Mendibil A, Deparis X, et al. The challenge of diagnosing *Plasmodium ovale* malaria in travellers: report of six clustered cases in french soldiers returning from West Africa. *Malar J.* 2010; 9: 358:1-4.
110. Tordrup D, Virenfeldt J, Andersen FF, Petersen E. Variant *Plasmodium ovale* isolated from a patient infected in Ghana. *Malaria Journal* 2011, 10:15:1-5.
111. Bottieau E, Van Gompel A, Peetermans WE. Failure of Primaquine Therapy for the Treatment of *Plasmodium ovale* Malaria. *Clin Infect Dis.* 2005, 41 (10):1544-45.
112. Bottieau E, Clerinx J, Van Den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Imported non-*Plasmodium falciparum* malaria: a five-year prospective study in a European referral center. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(1):133-8.
113. Nathwani D, Badial R, Khaund RR, Douglas JG, Smith, CC. Malaria in Aberdeen: an audit of 110 patients admitted between 1980-1991. *Scott Med J.* 1992;37(4):106-110.
114. Garfield RM, Vermund SH. Changes in malaria incidence after mass drug administration in Nicaragua. *Lancet.* 1983;2(8348):500-503.
115. Myat Phone K, Myint O, Aung N and Aye Lwin H. The use of primaquine in malaria infected patients with red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Myanmar. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1994;25(4):710-713.

116. Global Health Group. Review of mass drug administration and primaquine use. Background paper prepared for the Bill and Melinda Gates Foundation. University of California San Francisco. UCSF Global Health Sciences. 2014; :13.
117. World Health Organization. Evidence Review Group: The Safety and Effectiveness of Single Dose Primaquine as a *P. falciparum* gametocytocide. Meeting report. Malaria Policy Advisory Committee Meeting Pullman Hotel, Bangkok, Thailand. 13-15 August 2012, WHO.
118. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. G6PD deficiency: global distribution, genetic variants and primaquine therapy. *Adv Parasitol.* 2013; 81: 133-201.
119. Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Messina JP, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malar J.* 2013;12:418.
120. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010. DRaCUGM Programme. Geneva, Switzerland, World Health Organization: pp. 1-115.
121. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, Nosten F, Baird JK, White NJ, et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malar J.* 2012; 11: 280.
122. Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, Alexandre MA, Magalhaes BM, Siqueira AM, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill? *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):e67-74.
123. Thong YH, Ferrante A, Rowan-Kelly B. Primaquine inhibits mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1978;72(5):537-539.
124. Fryauff DJ, Church LW, Richards AL, Widjaja H, Mouzin E, Ratiwayanto S, et al. Lymphocyte response to tetanus toxoid among Indonesian men immunized with tetanus-diphtheria during extended chloroquine or primaquine prophylaxis. *J Infect Dis.* 1997;176(6):1644-1648.
125. Fryauff DJ, Cryz SJ, Widjaja H, Mouzin E, Church LW, Sutamihardja MA, et al. Humoral immune response to tetanus-diphtheria vaccine given during extended use of chloroquine or primaquine malaria chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1998;177(6):1762-1765.
126. Fryauff DJ, Mouzin E, Church LW, Ratiwayanto S, Hadiputranto H, Sutamihardja MA, et al. Lymphocyte response to tetanus toxin T-cell epitopes: effects of tetanus vaccination and concurrent malaria prophylaxis. *Vaccine.* 1999;17(1):59-63.
127. Kulkarni SP, Shah SR, Kadam PP, Sridharan K, Hase NK, Shetty PP, et al. Pharmacokinetics of single-dose primaquine in patients with chronic kidney dysfunction. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(4):330-333.
128. TOXNET 2014: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>
129. Briggs GF RK; Yaffe SJ. Primaquine. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference Guide in Pregnancy and Lactation*, Ninth Edition. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2011:1208.

130. Earle DP, Bigelow FS, Zubrod CG, Kane, CA. Studies on the Chemotherapy of the Human Malaria. Ix. Effect of Pamaquine on the Blood Cells of Man. *J Clin Invest.* 1948;27(3 Pt 2):121-129.
131. Atchley JA, Yount EH, Husted JR, Pullman TN, Alving AS, Eichelberger L. Reactions observed during treatment with pentaquine, administered with quinacrine (atabrine) metachloridine (SN-11,437) and with sulfadiazine. *J Natl Malar Soc.* 1948;7(2):118-124.
132. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haemato.* 2014;164(4):469-480.
133. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371(9606):64-74.
134. Burgoine KL, Bancone G, Nosten F. The reality of using primaquine. *Malar J.* 2010;9:376.
135. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet.* 2014;383:1049-58.
136. Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, Charunwatthana P, Lawpoolsri S, Lee SJ, et al. Pharmacokinetic Interactions between Primaquine and Chloroquine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(6):3354-3359.
137. Dao NV, Cuong BT, Ngoa ND, Thuy le TT, The ND, Duy DN, et al. Vivax malaria: preliminary observations following a shorter course of treatment with artesunate plus primaquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(6):534-539.