

プリマキン錠 15mg「サノフィ」に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

**プリマキンリン酸塩（プリマキン錠 15mg「サノフィ」）に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	プリマキン錠15mg「サノフィ」	有効成分	プリマキンリン酸塩
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	87641
提出年月		平成29年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
急性溶血性貧血	3	QT延長及び不整脈	5	なし	
メトヘモグロビン血症	3				
白血球減少	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性（三日熱マラリア、卵形マラリア）					6頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		10
添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。		
患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長

ジャック・ナトン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	87641
再審査期間	8年	承認番号	22800AMX00403000
国際誕生日	1972年4月12日		
販売名	プリマキン錠 15mg 「サノフィ」		
有効成分	プリマキンリン酸塩		
含量及び剤型	1錠中にプリマキンとして 15mg を含有する		
用法及び用量	通常、成人にはプリマキンとして 30mg を 1日 1回 14日間、食後に経口投与する。 通常、小児にはプリマキンとして 0.5mg/kg (最大 30mg) を 1日 1回 14日間、食後に経口投与する。		

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

変更の履歴	
前回提出日： <u>2016年5月23日</u>	
変更内容の概要： ① <u>追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除</u> ② <u>5.医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の実施状況等を更新</u>	
変更理由： ① <u>市販直後調査が終了したため</u> ② <u>本変更届提出日時点での情報に更新したため</u>	

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
急性溶血性貧血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外市販後において、急性溶血性貧血が報告されている。 プリマキン投与によって急性溶血や溶血性貧血が発現し、致命的な転帰に至る可能性がある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➢ 使用成績調査 【選択理由】 使用成績調査により、製造販売後における急性溶血性貧血の発現率や重篤度について把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➢ 添付文書に記載して注意喚起する。 【選択理由】 製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
メトヘモグロビン血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外市販後において、メトヘモグロビン血症が報告されている。 メトヘモグロビン血症は通常量のプリマキン投与によっても発現することがあり、先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者では重症化しやすい。血中メトヘモグロビンが高濃度となった場合は、不整脈、循環不全やうつ病を発症し、その濃度レベルが 70%に達すると通常死に至る。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により、製造販売後におけるメトヘモグロビン血症の発現率や重篤度について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>白血球減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外市販後において、白血球減少が報告されている。 白血球減少による感染症が生命を脅かすショックへと急激に進展する可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により、製造販売後における白血球減少の発現率や重篤度について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
QT 延長及び不整脈	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外市販後において、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用で QT 延長や不整脈が報告されている。 プリマキンは他のキノリン系薬剤と同様、抗不整脈薬のクラス I 群の作用を有する。 重症不整脈や QT 延長は生命を脅かす可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】 使用成績調査により、製造販売後における QT 延長及び不整脈の発現率や重篤度について把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性（三日熱マラリア、卵形マラリア）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性（マラリア再発の有無）を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性に関する評価を行うとともに有効性に関する情報も収集する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 急性溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、白血球減少、QT 延長及び不整脈</p> <p>【目的】 使用実態下におけるプリマキンの安全性及び有効性に関する情報を収集し、副作用の発現状況及びマラリアの再発率について把握することを目的として実施する。</p> <p>【実施計画案】 調査期間： 4 年間 登録期間： 3 年間又は 50 例の登録が確認されるまで 実施方法： 本剤はマラリア診療が実施できる専門医療機関で使用されることが想定されるため、熱帯病治療薬研究班*に登録している医療機関（約 30 施設）で、本剤の納品が確認でき、契約が可能な医療機関を対象に中央登録方式にて調査を実施する。なお、本調査の契約締結時に既に本剤が投与された症例もレトロスペクティブに調査する。 *日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業（新興・再興感染症研究事業） 調査予定症例数： 50 例（5 例を目途にできる限り小児を含める） 又は 3 年間の登録期間に登録された症例数 観察期間： 投与開始から 2 週間とする。 ただし、投与終了 1 年後までの再発の有無を確認する。 調査項目： ・患者背景（年齢、性別、体重、診断名〔三日熱マラリア、卵形マラリア〕、渡航国、既往歴、合併症等） ・本剤の投与状況 ・有害事象（臨床検査値異常などを含む） ・マラリア再発の有無（投与終了 1 年後まで）</p> <p>【実施計画の根拠】 過去に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^{1),2),3),4)}と少なく、年間症例数は 20 例に満たない（4 年間の平均は約 14 例）。そのため、3 年間の登録期間に本剤が使用され、調査協力が得られる症例数は 50 例程度と推定した。</p>

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
最終報告書の作成は、本使用成績調査終了後の直近の安全性定期報告時を予定している。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな調査等の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

1) 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 稀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 11 頁. 平成 20 年 3 月

2) 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 稀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 23 頁. 平成 21 年 3 月

3) 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 稀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 24 頁. 平成 22 年 3 月

4) 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 49 頁. 平成 23 年 3 月

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： <ul style="list-style-type: none">・ 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。・ 患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
該当なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み(平成 29年2月提出)
使用成績調査	50例／50例	・安全性定期 報告時	実施中	本使用成績調 査終了後の直 近の安全性定 期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	50例／50例	・安全性定期 報告時	実施中	本使用成績調 査終了後の直 近の安全性定 期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。 ・ 患者向医薬品ガイド 		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了