

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、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



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15mg 「サノフィ」

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 10

目 次

1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1	開発の経緯.....	5
1.1.1	非臨床試験.....	5
1.1.2	国内臨床試験.....	5
1.1.2.1	臨床試験に関する報告.....	6
1.1.2.2	規制当局との対面助言等の経緯.....	6
1.1.2.3	臨床データパッケージ.....	7
1.2	開発の経緯図.....	8
2	参考文献	10

目 次

図 1 - プリマキンリン酸塩の構造式	4
図 2 プリマキンリン酸塩に係る開発の経緯図.....	9

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

プリマキンリン酸塩（以下、「プリマキン」）は、抗マラリア薬として広く使用されている 8-アミノキノリン化合物で、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) 及び卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) のヒプノゾイト（休眠体）を殺滅する三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法薬である。

プリマキンの構造式を（図 1）に示す。

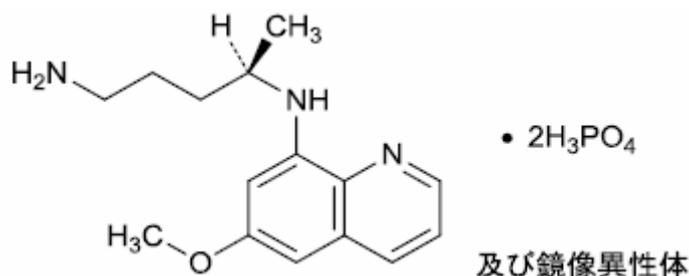


図 1 - プリマキンリン酸塩の構造式

プリマキンは米国において Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）が承認申請し、1952 年 1 月に三日熱マラリアの再発予防（根治療法）で承認されて以降、カナダでは三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防（根治療法）で承認され、コロンビアでは三日熱マラリアで承認され、販売されている。

プリマキンは 1940 年代後半から 50 年代にかけて開発されたものであり、現在の規制要件に適合する非臨床試験及び臨床試験に関するデータはほとんど存在しない。また、申請があまりに古いことから当時どのようなデータパッケージで承認申請し、承認されたかは確認できなかった。

現在、我が国でみられるマラリアは、土着マラリアではなく、海外渡航により現地で感染する輸入マラリアが治療の対象であり、急性期のマラリア治療薬としては塩酸キニーネ、メフロキン及びアトバコンとプログアニル塩酸塩の配合剤の 3 剤が承認されているが、これらの薬剤では三日熱マラリアあるいは卵形マラリアの肝細胞に残存する休眠原虫を殺滅することが出来ず、その根治療法のために国内未承認のプリマキンを個人輸入して治療に用いられてきた。

2010 年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会」による国内未承認あるいは適応外効能の医療上の必要性の高い薬剤の検討が始められたことを受け、関連学会よりプリマキンの開発要請がなされ、2012 年 4 月 6 日に未承認薬・適応外薬検討会議より開発要請がなされたことから [Module 1.13.4.2-1、未承認薬・適応外薬の開発の要請について]、「三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法」を申請予定効能として開発を行うこととした。

海外では、三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治療法薬として、プリマキンは既に汎用されていること、また、国内では三日熱マラリア及び卵形マラリアの発生例数が、きわめて少なく実質的に臨

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

床試験が実施できないことから、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、国内外の総説、ガイドライン及び世界標準的な教科書にて、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療薬として、プリマキンの臨床使用が推奨されている。本邦においてプリマキンは、未承認薬であるため、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、国内外の臨床試験・臨床研究論文からプリマキンの有効性が報告されており、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治療に関するプリマキンの有効性及び臨床用量が示されている。また、海外臨床試験論文からも、Shimizu らの報告と同様に、プリマキンの有効性が示されている。さらに、海外臨床試験から、忍容性は良好であり、安全性が示されている（M2.7.4：2.1.1.2.2.2～2.1.1.2.2.4 項を参照）。

以上、国内外の臨床試験・臨床研究論文からプリマキンの有効性及び安全性が示され、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プリマキンが臨床使用されている。これらのことから、三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に対して企業が実施する臨床試験を行わずに、プリマキンの薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文、ガイドライン・総説及び世界標準的な教科書などを踏まえ、承認申請を行うこととした。

1.1 開発の経緯

1.1.1 非臨床試験

プリマキンの開発は古く、海外においても社内で実施された非臨床薬理、安全性薬理試験、非臨床薬物動態試験、毒性試験の存在は確認できなかったため、全て公表論文の情報を用いて評価した。なお、添付した公表論文も年代が古いものがほとんどで、現在の規制要件に適合した試験はない。

種々の非臨床薬理試験、ヒトでの臨床使用においてその薬効が確認されている。また、毒性試験の文献報告から、プリマキンの毒性プロファイルが明らかになり、臨床での安全性に関する経験も豊富である。よって新たな試験は実施していない。

1.1.2 国内臨床試験

プリマキンの開発要請を受け、国内臨床試験の実施を検討した。熱帯病治療薬研究班によれば、2003～2010 年にプリマキンが投与された三日熱マラリア及び卵形マラリアの国内の患者数は、20 例、34 例、25 例、22 例（以上、詳細不明）、17 例（全例三日熱）、8 例（三日熱 7 例、卵形 1 例）、13 例（三日熱 11 例、卵形 2 例）および 19 例（三日熱 15 例、卵形 4 例）と報告している。投与対象となる国内

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

の推定患者数は、年間約 20 例と非常に少ないことから、臨床試験の実施に関しては、必要症例数の確保のために相当の期間を要することになり、関連学会からの開発要望の主旨に沿わないものとなる。また、海外では、プリマキンは既に臨床使用されているという医療実態がある。そこで厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構と相談の上、熱帯病治療薬研究班により 2003 年～2012 年までに収集された臨床研究報告を用い [5.3.5.4-1]、臨床試験成績の代替データとして承認申請することとした。

1.1.2.1 臨床試験に関する報告

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プリマキン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が当該研究班から提供されたことから有効性及び安全性に関して以下に記載する。

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、プリマキン投与後最低 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。

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がある。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る。

安全性に関しては、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。

1.1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

医薬品医療機器総合機構（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。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

その主な内容は、プリマキンの申請に用いる

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、

そのため、今回の承認申請では、

助言された。

助言を得た。

プリマキンを投与する患者数は、国内では年間約 20 例と非常に少ないことから、海外で市販されている 100 錠ボトル包装のみでは医療機関において有効期間内にすべて使用されず、多くの薬剤が廃棄されることが予測される。このため本邦では、予定されるプリマキンの投与期間が 14 日間であることを踏まえて、14 錠包装も準備することが適切であると考え、100 錠ボトルと同じ素材の 14 錠ボトルの小包装についても用意することを報告している。

1.1.2.3 臨床データパッケージ

以上の経緯を踏まえ、国内外の臨床使用経験によるプリマキンの臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータなどを用い、臨床データパッケージを構築し、以下に示した申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法

【用法及び用量】

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

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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

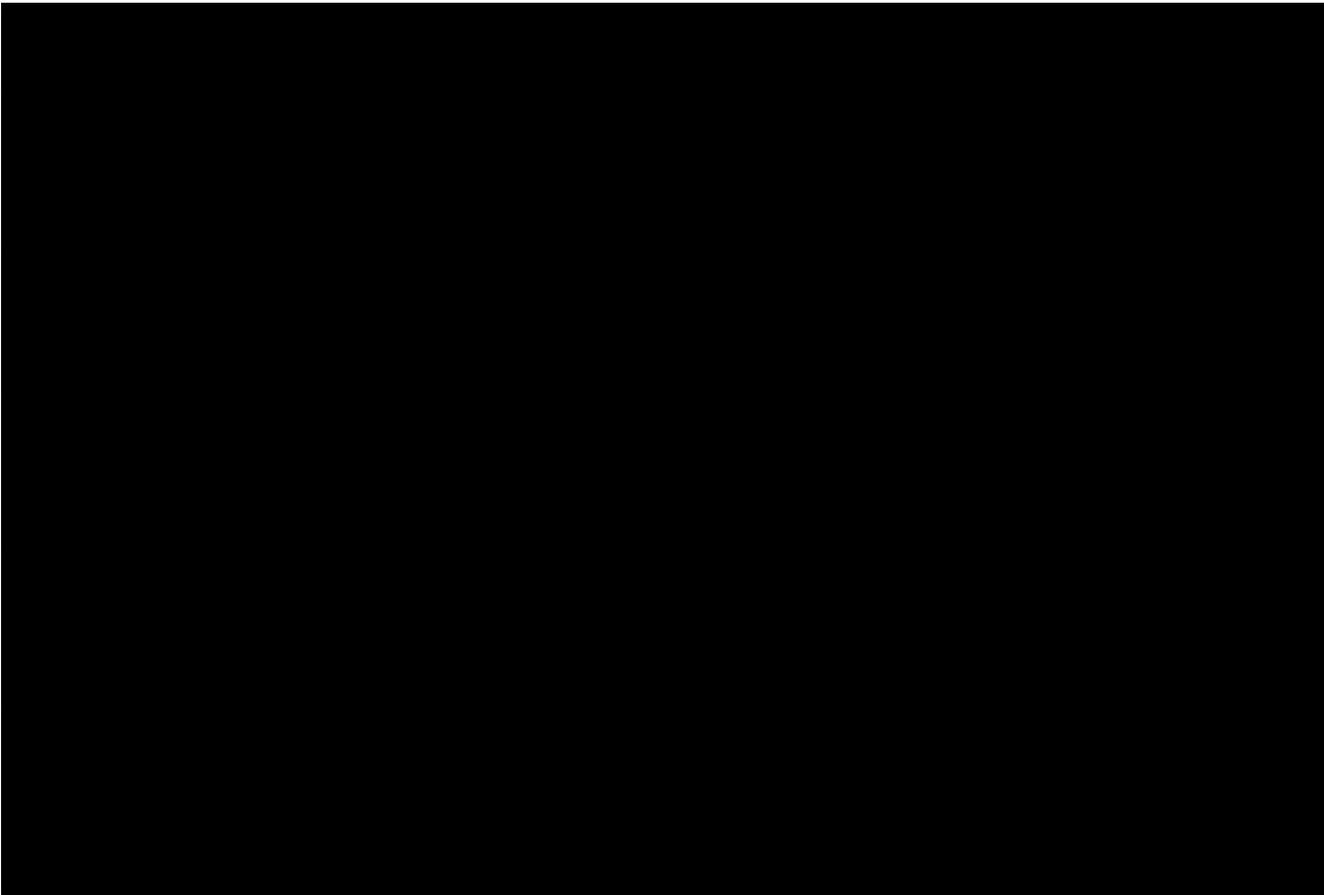
1.2 開発の経緯図

開発の経緯図を図2に示す。なお、プリマキンの開発は古く、本申請にあたって社内で実施された非臨床薬理、安全性薬理試験、非臨床薬物動態試験、毒性試験は存在しないため、全て文献情報を用いて評価した。また、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。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

図 2 プリマキンリン酸塩に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目	
第三部	物理的・化学的性質に係る試験	
	規格及び試験方法	原薬
		製剤
	安定性	原薬
		製剤



..... : 海外試験

———— : 国内試験

数字は開始及び終了月を示す

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2 参考文献

1. [World Health Organization.Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 2010; 47-53.](#)



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15mg 「サノフィ」

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況.....	3
---	-----------------------	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

プリマキンは米国において Winthrop-Stearns 社（現 Sanofi 社）が承認申請し、1952年1月に三日熱マラリアの再発予防（根治療法）で承認されて以降、カナダでは三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防（根治療法）で承認され、コロンビアでは三日熱マラリアで承認され、販売されている。

プリマキンの米国の添付文書の概要及び企業中核データシートを以下に添付する。

PRIMAQUINE

プリマキンリン酸塩錠, USP [米国薬局方]

警告：医師は、本リーフレットの全内容を熟知しない限り、プリマキンリン酸塩を投与してはならない。

性状

プリマキンリン酸塩は、8-[(4-Amino-1-methylbutyl) amino]-6-methoxyquinoline phosphate で、強力な抗マalaria活性を有する合成化合物である。Primaquine 1 錠中にプリマキンリン酸塩 26.3 mg（プリマキン塩基として 15 mg）を含有する。本剤の用量は、通常、塩基で表される。

添加物：カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール 400、ポリソルベート 80、アルファー化デンプン、赤色酸化第二鉄、タルク、酸化チタン

臨床薬理

プリマキンリン酸塩は、8-アミノキノリン化合物であり、組織（赤血球外）感染を根絶する。このため、本剤は、三日熱マalaria再発の原因寄生虫における血液（赤血球）感染期への移行を阻止する。プリマキンリン酸塩はマalaria原虫の生殖母細胞に対しても活性を有する。

効能・効果

三日熱マalaria原虫の根治療法（再発予防）。

禁忌

プリマキンリン酸塩は関節リウマチやエリテマトーデスなど、顆粒球減少症の傾向を呈する全身疾患の急性増悪期患者に禁忌である。また、溶血または骨髄抑制を起こす可能性がある他剤を併用中の患者についても禁忌である。

キナクリンは、プリマキンと類似の構造を有する抗マalaria薬の毒性を増強すると考えられているため、プリマキン服用中患者におけるキナクリンの使用は禁忌である。同様に、キナクリンを最近服用したことがある患者についても、毒性が増強されるため、プリマキンを投与しないこと。

(一般的な) 警告

溶血性貧血を示唆する徴候（尿の暗色化、ヘモグロビン値または赤血球数の急激な減少など）が認められた場合、プリマキンの使用を直ちに中止すること。

グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損症患者及びその家族歴を有する患者、あるいはソラマメ中毒の既往を有する患者では、溶血反応（中等度から重度）が起こるおそれがある。G6PD 欠損症の有病率が高い地域は、アフリカ、南ヨーロッパ、地中海地域、中東、東南アジア、およびオセアニアである。上記地域の出身者は、Primaquine または類似構造薬を投与中に、溶血性貧血を発症する可能性が高い。

妊婦への投与

ヒトの妊娠におけるプリマキンの安全性は確立されていない。このため、医師が本剤投与によるベネフィットが考えられるリスクを上回ると判断した場合以外は、妊婦への投与は避けること。

使用上の注意

プリマキンの大量反復投与後に、貧血、メトヘモグロビン血症および白血球減少症が認められているため、成人における 1 日 1 錠（プリマキン塩基として 15mg）の投与は 14 日間を上限とすること。また、本剤投与中は、定期的に血液検査、特に血球数算定およびヘモグロビン値測定を行うことが望ましい。

プリマキンリン酸塩を以下の患者に処方する場合は、本剤の忍容性について患者を十分に観察すること：

- (1) プリマキンリン酸塩に対する特異体質（溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、または白血球減少症）の既往を有する患者、
- (2) ソラマメ中毒の既往また家族歴を有する患者、または、
- (3) 赤血球グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損症またはニコチンアミドアデニンジ

ヌクレオチド (NADH) メトヘモグロビンレダクターゼ欠損症を有する患者。

また、尿の顕著な暗色化や、ヘモグロビン値あるいは白血球数の急激な減少が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。

高齢者への投与

65歳以上の患者における本剤投与に対する反応が、65歳未満に比べて異なるかどうかを検討した臨床試験では対象となった65歳以上の症例数が不十分であった。他の臨床経験では、高齢者と非高齢者で本剤の反応性に差は認められなかったことが報告されている。一般的に高齢者は、肝機能、腎機能、または心機能が低下していたり、合併症を有していることが多く、また、他の薬物療法を受けている可能性も高いため、投与量の下限から開始するなど、慎重に投与すること。

副作用

胃腸系：悪心、嘔吐、胃部不快感、腹痛。

血液系：白血球減少症、特にG6PD欠損症における溶血性貧血、特にNADHメトヘモグロビンレダクターゼ欠損症患者におけるメトヘモグロビン血症。

過量投与：

プリマキンリン酸塩の過量投与の症状はpamaquineの過量投与の症状に類似している。それらには腹部仙痛、嘔吐、黄疸、心窩部灼熱感・苦悶、不整脈およびQT延長、チアノーゼなどの中枢神経系および心臓血管系の障害、メトヘモグロビン血症、中等度の白血球増多症または白血球減少症、貧血が含まれる。最も著しい症状は、そうした症状に過敏な患者における顆粒球減少症と急性溶血性貧血である。急性溶血も認められるが、プリマキンを中止すれば、完全回復が期待できる。

用量

プリマキンリン酸塩は、三日熱マラリアの根治療法、三日熱マラリアの再発予防、あるいは三日熱マラリア流行地域におけるクロロキンリン酸塩による抑制療法の終了後のみに推奨される。

三日熱マラリアの発作を起こした患者もしくは赤血球に寄生が認められた患者は、直ちに赤血球内の寄生原虫を撲滅し、発作を消滅させるため、クロロキンリン酸塩による1クルの治療をうけ、同時に赤血球外の寄生虫を根絶するため、プリマキンリン酸塩を1日1錠（プリマキン塩基として15mg）14日間投与すること。

供給方法

プリマキンリン酸塩は、片面に W および P97 と印字され、1錠中にプリマキンリン酸塩 26.3 mg（プリマキン塩基として 15 mg）を含有する桃色の凸型円形のフィルムコート錠である。

100錠入りボトルで供給される。（NDC0024-1596-01）

25°C（77° F）で保管すること；温度の許容範囲は 15°C～30°C（56° F～86° F） [USP controlled Room Temperature の項参照]

USP/NF（米国薬局方-国民医薬品集）に規定の密封遮光容器に入れて調剤すること。

臨床成績

治療が最も難しいマラリアは三日熱マラリア原虫によるマラリアであるということで、マラリア研究者の見解は一致している。その理由は、この原虫が、極めて抵抗性の高い組織型に変化し、通常の抗マラリア薬では根絶できないという能力を持つためである。

したがって、三日熱マラリア原虫の赤血球型の放出により誘発される三日熱マラリアの急性発作は、特にクロロキンリン酸塩に即座に反応する。しかしながら、プリマキンリン酸塩の発見以前は、組織（赤血球外）感染の根絶や再発予防に使用できる抗マラリア薬はなかった。実験的に三日熱マラリアを誘発させたヒト被験者や自然発症の患者を対象とした様々な調査は、マラリアのうち治療が困難なこの病型において、本剤が既存療法の価値ある補助薬であることを示している。

Rx Only

Revised January 2013

PRIMAQUINE

PHOSPHATE TABLETS, USP

WARNING: PHYSICIANS SHOULD COMPLETELY FAMILIARIZE THEMSELVES WITH THE COMPLETE CONTENTS OF THIS LEAFLET BEFORE PRESCRIBING PRIMAQUINE PHOSPHATE.

DESCRIPTION

Primaquine phosphate is 8-[(4-Amino-1-methylbutyl) amino]-6-methoxyquinoline phosphate, a synthetic compound with potent antimalarial activity. Each tablet contains 26.3 mg of Primaquine phosphate (equivalent to 15 mg of primaquine base). The dosage is customarily expressed in terms of the base.

Inactive Ingredients: Carnauba Wax, Hydroxypropyl Methylcellulose, Lactose, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Polyethylene Glycol 400, Polysorbate 80, Pregelatinized Starch, Red Ferric Oxide, Talc, Titanium Dioxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Primaquine phosphate is an 8-amino-quinoline compound which eliminates tissue (exoerythrocytic) infection. Thereby, it prevents the development of the blood (erythrocytic) forms of the parasite which are responsible for relapses in vivax malaria. Primaquine phosphate is also active against gametocytes of *Plasmodium falciparum*.

INDICATIONS AND USAGE

Primaquine phosphate is indicated for the radical cure (prevention of relapse) of vivax malaria.

CONTRAINDICATIONS

Primaquine phosphate is contraindicated in acutely ill patients suffering from systemic disease manifested by tendency to granulocytopenia, such as rheumatoid arthritis and lupus erythematosus. The drug is also contraindicated in patients receiving concurrently other potentially hemolytic drugs or depressants of myeloid elements of the bone marrow.

Because quinacrine hydrochloride appears to potentiate the toxicity of antimalarial compounds which are structurally related to primaquine, the use of quinacrine in patients receiving primaquine is contraindicated. Similarly, Primaquine should not be administered to patients who have received quinacrine recently, as toxicity is increased.

WARNINGS

Discontinue the use of Primaquine phosphate promptly if signs suggestive of hemolytic anemia occur (darkening of the urine, marked fall of hemoglobin or erythrocytic count).

Hemolytic reactions (moderate to severe) may occur in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency and in individuals with a family or personal history of

favism. Areas of high prevalence of G-6-PD deficiency are Africa, Southern Europe, Mediterranean region, Middle East, South-East Asia, and Oceania. People from these regions have a greater tendency to develop hemolytic anemia (due to a congenital deficiency of erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase) while receiving Primaquine and related drugs.

Usage in Pregnancy

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

PRECAUTIONS

Since anemia, methemoglobinemia, and leukopenia have been observed following administration of large doses of primaquine, the adult dosage of 1 tablet (= 15 mg base) daily for fourteen days should not be exceeded. It is also advisable to make routine blood examinations (particularly blood cell counts and hemoglobin determinations) during therapy.

If primaquine phosphate is prescribed for (1) an individual who has shown a previous idiosyncrasy to primaquine phosphate (as manifested by hemolytic anemia, methemoglobinemia, or leukopenia), (2) an individual with a family or personal history of favism, or (3) an individual with erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency or nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) methemoglobin reductase deficiency, the person should be observed closely for tolerance. The drug should be discontinued immediately if marked darkening of the urine or sudden decrease in hemoglobin concentration or leukocyte count occurs.

Geriatric Use

Clinical studies of Primaquine did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Gastrointestinal: nausea, vomiting, epigastric distress, and abdominal cramps.

Hematologic: leukopenia, hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficient individuals, and methemoglobinemia in nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) methemoglobin reductase deficient individuals.

OVERDOSAGE

Symptoms of overdosage of primaquine phosphate are similar to those seen after overdosage of pamaquine. They include abdominal cramps, vomiting, burning epigastric distress, central nervous system and cardiovascular disturbances, cyanosis, methemoglobinemia, moderate leukocytosis or leukopenia, and anemia. The most striking symptoms are granulocytopenia and

acute hemolytic anemia in sensitive persons. Acute hemolysis occurs, but patients recover completely if the dosage is discontinued.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Primaquine phosphate is recommended only for the radical cure of vivax malaria, the prevention of relapse in vivax malaria, or following the termination of chloroquine phosphate suppressive therapy in an area where vivax malaria is endemic. Patients suffering from an attack of vivax malaria or having parasitized red blood cells should receive a course of chloroquine phosphate, which quickly destroys the erythrocytic parasites and terminates the paroxysm. Primaquine phosphate should be administered concurrently in order to eradicate the exoerythrocytic parasites in a dosage of 1 tablet (equivalent to 15 mg base) daily for 14 days.

HOW SUPPLIED

Primaquine phosphate is supplied as pink, convex, discoid, film-coated tablets of 26.3 mg (= 15 mg base), printed with a “W” and “P97” on one side.

Available in bottles of 100. (NDC 0024-1596-01)

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15° C - 30° C (59° F - 86° F) [see USP Controlled Room Temperature]

Dispense in tight, light-resistant container as defined in the USP/NF.

Clinical Studies

Malariologists agree that malaria produced by *Plasmodium vivax* is the most difficult form to treat. This is ascribed to the ability of the parasite to develop extremely resistant tissue forms which are not eradicated by ordinary antimalarial compounds.

Thus, persons with acute attacks of vivax malaria, provoked by the release of erythrocytic forms of the parasite, respond readily to therapy, particularly to Chloroquine phosphate. However, prior to the discovery of primaquine phosphate, no antimalarial drug was available that could be relied on to eliminate tissue (exoerythrocytic) infection and to prevent relapses. The various investigations made with primaquine in experimentally induced vivax malaria in human volunteers and in persons with naturally occurring infections have demonstrated that the drug is a valuable adjunct to conventional therapy in this refractory form of the disease.

Rx Only

Revised January 2013

Manufactured for:
sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY

©2013 sanofi-aventis U.S. LLC



PRIMAQUINE PHOSPHATE
Tablets

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

以下、非公開のため12～19頁を省略

[Redacted content]



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

1.7 同種同効品一覧

Date:

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

本剤は、海外のガイドラインや世界標準的な教科書にて、三日熱マラリア及び卵形マラリア原虫の休眠体を殺滅する目的（根治療法）に用いられる唯一の薬剤と位置づけられている薬剤である。これまで海外でマラリアに感染し、渡航先から帰国した患者に対する根治療法を目的とする薬剤は国内では未承認であった。そうした状況から、関連学会より開発の要望が出されたことを受け、未承認薬適用外薬検討会議での検討を経て、開発要請され今回の承認申請に至ったものである。

以上のことから、今回承認申請する対象となる「三日熱マラリア及び卵形マラリア」の根治療法を目的とする薬剤は国内にはないことから一覧表は作成していない。



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

1.8 添付文書案

最新の添付文書を参照してください。

Date:

Total number of pages:

1.8 添付文書案
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

1. 添付文書（案）

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」の添付文書（案）を別添に示す。

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の
処方箋により使用すること

抗マラリア剤

プリマキン錠 15mg「サノフィ」
Primaquine

プリマキンリン酸塩製剤

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

1972年4月

【警告】

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこと。【禁忌】「2. 重要な基本的注意」「4. 副作用」の項参照

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤による治療後に使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者
【警告】「2. 重要な基本的注意」「4. 副作用」の項参照
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 関節リウマチやエリテマトーデスなどによって顆粒球減少の傾向を呈する患者〔顆粒球減少の発現が増加するおそれがある。〕
- (2) 溶血性貧血の既往あるいは家族歴のある患者及び先天性NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者〔血液障害の発現が増加するおそれがある。〕
- (3) 溶血又は骨髄抑制を引き起こす可能性のある薬剤を投与中の患者〔これらの薬剤との併用により、溶血性貧血や骨髄抑制による副作用が増加するおそれがある。〕「3. 相互作用」の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験をもつ医師又はその指導の下で行うこと。
- (2) 本剤の服用により溶血性貧血があらわれるおそれがある。溶血性貧血は投与開始後1週間以内に認められることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値等の血液検査を頻回に行い、異常が認められた場合は本剤による治療継続の可否を慎重に判断すること。【「4. 副作用」の項参照】
- (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者には適切な避妊を行うよう指導すること。
〔プリマキンには遺伝毒性の可能性があると報告されている。〕「9. その他の注意」の項参照
- (4) QT間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用によりQT間隔延長及び不整脈が報告されており、また、心疾患等リスクを有する患者ではこれらの副作用があらわれるおそれがあるため注意すること。【「3. 相互作用」「8. 過量投与」の項参照】

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
溶血性貧血が報告されている薬剤 イブプロフェン等の解熱消炎鎮痛剤、セフェム系抗生物質製剤、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）等	併用により溶血性貧血の危険性が高まる可能性がある。	両剤の相加的な溶血作用によるものと考えられる。

【組成・性状】

販売名	プリマキン錠 15 mg「サノフィ」
有効成分 (1錠中)	プリマキンリン酸塩 26.34mg (プリマキンとして 15 mg)
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、ポリソルベート80、三二酸化鉄、カルナウバロウ
色・剤形	うすい赤色のフィルムコーティング錠
外形	
直径 (mm)	7.5
厚さ (mm)	4.5
重量 (mg)	199
識別コード	 P97

【効能又は効果】

三日熱マラリア及び卵形マラリア

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法及び用量】

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。

骨髄抑制を起こすおそれのある薬剤 抗悪性腫瘍剤、骨髄抑制剤、ペニシラミン、金製剤等	併用により骨髄抑制による副作用が増強するおそれがある。	機序は不明である。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン等	QT 延長を起こすおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症（いずれも頻度不明）・・・溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症があらわれることがある。特に、溶血性貧血を示唆する徴候（尿の暗色化、ヘモグロビン値あるいは赤血球数の急激な減少等）がみられた場合、又は白血球数の急激な減少が認められた場合は、本剤の使用を直ちに中止すること。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[本剤は母体及び胎児に血管内容血を引き起こす可能性がある。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があると報告されている。ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある。「9. その他の注意」の項参照]

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤の乳汁移行に関するデータはない。]

7. 小児等への投与

4歳未満の小児における本剤の使用経験は限られている。本剤投与による溶血性貧血を含むリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

8. 過量投与

徴候・症状：

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

処置：

催吐あるいは胃洗浄により胃内容物を排出し、患者の状態を観察すること。必要に応じて一般的な支持療法を行うこと。

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

9. その他の注意

- 遺伝毒性試験のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞染色体異常試験において陽性結果が報告されている¹⁻⁴⁾。
- サル 14 日間及び 28 日間経口投与毒性試験で脳神経系への影響（大脳皮質における浮腫及びグリオーシス、並びに背側運動核、視索上核及び室傍核における細胞消失、細胞凝集、核濃縮等）が認められたとの報告がある⁵⁻⁶⁾。
- ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響（内臓異常、骨格変異等）が認められたとの報告がある⁷⁻⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度と薬物動態パラメータ

(1) 健康成人における薬物動態（外国人データ）⁹⁾

健康成人（10 例）にプリマキン 30 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人にプリマキン 30 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

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

幾何平均（最小値 - 最大値）

a: 中央値（最小値 - 最大値）、b: 平均値±標準偏差

(2) 三日熱マラリア患者における薬物動態（外国人データ）¹⁰⁾

三日熱マラリア患者（7 例）にプリマキン 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

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

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

平均値±標準偏差

2. 吸収（外国人データ）^{9,11)}

健康成人（5例）にプリマキン 45 mg を単回投与したときの経口バイオアベイラビリティは96%であった。

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

3. 分布（*in vitro*データ）¹²⁾

In vitro において、血漿中のプリマキンは主に $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質に結合することが示唆された。

4. 代謝（外国人データ）¹³⁾

プリマキンは速やかに代謝され、主代謝物はカルボキシプリマキンである。

5. 排泄（外国人データ）¹⁴⁾

健康被験者（6例）にプリマキン 45 mg を単回経口投与したときの投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。

6. 腎機能障害患者における体内動態（外国人データ）¹⁵⁾

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

7. 薬物相互作用

(1) *in vitro* データ¹⁶⁻¹⁹⁾

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

(2) プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響（外国人データ）²⁰⁾

プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

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

中央値（最小値～最大値）

(3) 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすプリマキンの影響（外国人データ）^{21, 22)}

併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすプリマキンの影響

併用薬	例数	併用薬の用法・用量	プリマキンの用法・用量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
メフロキン	8	750 mg 単回	非併用	1161±120	20.0±3.8*
			45 mg 単回	1179±153	20.2±4.8*
エチニルエストラジオール/レボノルゲスト	6	エチニルエストラジオール/レボノルゲスト	非併用	—	929±188
			45 mg 単回	—	985±223

レボノルゲスト/トレル	6	レル： 30/150µg 単回	非併用 45 mg 単回	—	22.4±6.5 29.7±10.3
-------------	---	-----------------------	--------------------	---	-----------------------

平均値±標準偏差

*: µg·day/mL

(注) 国内で承認された本剤の用法・用量は30 mg 1日1回である。【用法及び用量】の項参照]

【臨床成績】

海外臨床成績

海外において実施された、三日熱マラリア患者を対象とした試験の結果は以下のとおりである。

用法・用量	例数	再発例 (%)
30 mg/日 14日間 ^{a)}	52	0
0.5mg/kg/日 14日間 ^{b)}	55	1 (1.8)

a) アーテスネート（本邦未承認）が投与された12～60歳の患者にプリマキンが投与され、28日間追跡²³⁾

b) クロロキン（本邦未承認）が投与された3歳以上の患者にプリマキンが投与され、11ヵ月間追跡²⁴⁾

【薬効薬理】

1. 薬理作用（*In vitro*試験：*P. vivax*及び*P. ovale*を用いた試験系はいまだ十分に確立されていないため、サルに感染するマラリア原虫である*P. cynomolgi*が用いられている）

1) カニクイザルの培養肝細胞に *P. cynomolgi* を感染させたモデルにおいて、肝細胞内の休眠体原虫に対するプリマキンの殺作用が認められた（ $IC_{50}=0.80 \mu\text{mol/L}$ ）²⁵⁾。

2) アカゲザルの培養肝細胞に *P. cynomolgi* を感染させたモデルにおいて、 $10 \mu\text{mol/L}$ のプリマキン処理で肝細胞内の休眠体原虫数が対照群の10%程度に減少した²⁶⁾。

2. 作用機序

作用機序については十分な解明がなされていないが、主に、休眠体原虫に対するミトコンドリア電子伝達系阻害²⁷⁾、活性酸素による酸化的損傷²⁸⁾によるものと推察されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プリマキンリン酸塩（Primaquine Phosphate）

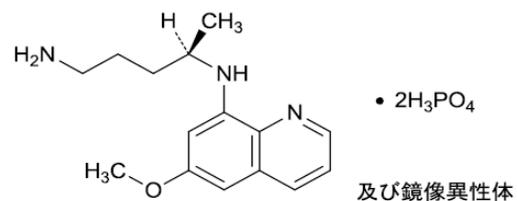
化学名：

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

分子式： $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

分子量：455.34

構造式：



性状：本品はだいたい色～赤色の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。

融点：197～198℃

分配係数：2.1～3.2

【包装】

(プラスチックボトル) 14 錠

【主要文献】

- 1) Ono, T., et al. : Mutat Res., 325, 7, 1994
- 2) Chatterjee, T., et al.: Mutagenesis, 13(6), 619, 1998
- 3) Shubber, E. K., et al. : Cell Biol. Toxicol., 2(3), 379, 1986
- 4) Marrs, T. C., et al. : Toxicol. Lett., 36, 281, 1987
- 5) Lee, C.C., et al. : Bull. World Health Organ., 59(3), 439, 1981
- 6) Schmidt, I.G., et al. : J. Neuropathol. Exp. Neurol., 10(3), 231, 1951
- 7) Trutter, J.A., et al. : The Toxicologist, 3(1), 65, 1983
- 8) Beveridge, E., et al. : Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 74(1), 43, 1980
- 9) Cuong, B.T., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 61(6), 682, 2006
- 10) Bhatia, S.C, et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 31(2), 205, 1986
- 11) Mihaly, G. W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 19(6), 745, 1985
- 12) Zsila, F., et al.: Bioorg. Med. Chem., 16(7), 3759, 2008
- 13) Mihaly, G.W., et al: Br. J. Clin. Pharmacol., 17(4), 441, 1984
- 14) Fletcher, K.A., et al.: Bull. World Health Organ, 59(3), 407, 1981
- 15) Kulkarni, S.P., et al.: Indian J. Pharmacol., 45(4), 330, 2013
- 16) Pybus, B.S., et al.: Malar. J., 11, 259, 2012
- 17) Li, X.Q., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 59(5-6), 429, 2003
- 18) Jin, X., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.,39(2), 139, 2014
- 19) Bapiro, T.E., et al.: Drug Metab. Dispos., 29(1), 30, 2001
- 20) Edwards, G., et al.:Br. J. Clin. Pharmac., 35(2), 193, 1993
- 21) Karbwang, J., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 42(5), 559, 1992
- 22) Back, D.J., et al.:Contraception, 30(3), 289, 1984
- 23) Krudsood, S., et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg., 78(5), 736, 2008
- 24) Leslie, T., et al. : PLoS One. 2008;3:e2861
- 25) Dembele, L., et al. : PLoS One. 2011;6:e18162
- 26) Voorberg-van der Wel. A., et al. : PLoS One. 2013;8:e54888
- 27) Lanners, H.N. : Parasitol. Res., 77, 478, 1991
- 28) Beutler E., et al.: Am. J. Trop. Med. Hyg., 77(4), 779, 2007

【文献請求先】

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

三日熱マラリア及び卵形マラリア

[設定根拠]

国内外で Sanofi 社により実施されたプリマキンに関する臨床試験は存在しない。そのため、国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文に基づきプリマキンの「効能又は効果」を設定した。

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殺シズント薬により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。既に、国内外のガイドライン及び教科書に、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療にプリマキンの投与が推奨されている（[M2.5:1.2.1.1~1.2.1.2]項を参照）。

現在、我が国のマラリアは、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、その主な症状は、発熱、悪寒、発汗、脾腫、貧血である。三日熱マラリアによる死亡は稀であり、熱帯熱マラリアよりも少ないものの、重症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報告されている。三日熱マラリア又は卵形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（[M2.5:1.2]項を参照）。

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、これらの薬剤が血液中のマラリア原虫を殺滅して発熱等の急性期の臨床症状が改善する。しかしながら、肝細胞内に残存する休眠原虫のために急性期の臨床症状が改善して1ヵ月~数ヶ月、時には1年程度の期間を経て再発を来すことがある。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、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。

国内臨床研究論文（5.3.5.4-1）では、プリマキンは三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発の抑制を示した。卵形マラリアの症例での再発は報告されなかったが、三日熱マラリアの再発症例ではすべ

1.8 添付文書案

SAR437613 – プリマキンリン酸塩

て、プリマキンを増量又は投与期間を延長して再投与することにより完全治癒したと報告されている ([M2.5: 4.4]項を参照)。国内臨床研究論文 (5.3.5.4-2) でも、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制し、三日熱マラリアでの再発は1例であり、卵形マラリアの再発はなかったと報告されている。臨床的に重要な有害事象は報告されず忍容性は良好であった ([M2.5:5.4.1]項を参照)。

海外の臨床試験論文 (5.3.5.1-1~9) では、プリマキン 15 mg (又は 0.25 mg/kg) /日あるいは 30mg (又は 0.5mg/kg) /日の 14 日間投与は、プリマキン未投与、プラセボ又はプリマキンの他の投与方法 (投与期間、投与量) に比し、三日熱マラリアの再発を抑制した ([M2.5:4.4] 項を参照)。安全性の点では、これらの臨床試験論文及びフランスの販売承認申請資料中の臨床試験論文から、プリマキンの臨床用量 (30mg (又は 0.5mg/kg) /日まで) を投与した時に、血液障害による投与中止例の報告はなく、また、臨床的に重要な有害事象の報告もなく、忍容性は良好であると考えられた ([M2.5:5.4.2.2] 項を参照)。

これらの国内外の臨床試験・研究論文から、プリマキンは、日本人患者集団及び非日本人患者集団でも同様に三日熱マラリアの再発を抑制し、いずれの患者集団での有効性プロファイルも類似していると考えられた (海外臨床試験論文 (5.3.5.1-1~9) には、卵形マラリアの報告はなかった)。また、フランスの販売承認申請資料中の臨床試験論文の安全性情報は、1950 年以来、長年に渡り蓄積されたプリマキンの安全性情報を含み、日本人での安全性評価にその豊富な海外安全性情報を用いても、プリマキンの日本人での安全性を過少評価することはないと考えられた。さらに、プリマキンの薬物動態をタイ、ベトナム、インド及び **Caucasian** の健康成人との比較から、プリマキンの薬物動態プロファイルに明らかな民族差はないと考えられた ([M2.5 : 4.4]項を参照)。

これらのことから、海外臨床試験論文をプリマキンの日本人患者の有効性・安全性評価に利用することは妥当であると考えた。

海外のガイドラインでは、WHO ガイドライン (2010 及び 2015) 並びに CDC ガイドライン (2013) 等が三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療にプリマキンの投与を推奨している。国内ガイドラインでも、「寄生虫薬物治療の手引き -2014 - 改訂第 8.2 版」が、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療にプリマキンを推奨している ([M2.5:1.2.1.1]項を参照)。さらに、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 及び 8th edition)」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」、国内では、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)」及び細菌学の代表的な教科書である「戸田新細菌学 (改訂 34 版)」でも、同様に三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療にプリマキンの投与が推奨されている ([M2.5:1.2.1.2] 項を参照)。

1.8 添付文書案

SAR437613 – プリマキンリン酸塩

以上のことから、国内外のガイドライン並びに教科書が三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に推奨しているプリマキンは、国内外の臨床試験・研究論文で三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発の抑制を示したことから、本剤の有効性が示され、また、忍容性も良好であり、安全性にも問題がないと考えられた。

これらのことを踏まえて、今般、プリマキンの効能・効果を「三日熱マラリア及び卵形マラリア」と設定することとした。

2.2 「用法及び用量」 (案)

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。

[設定根拠]

先に示した国内外のガイドライン及び教科書により、既に、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療にプリマキン 15 mg (又は 0.25 mg/kg) /日あるいは 30 mg (又は 0.5 mg/kg) /日の投与が推奨されている。国内外で Sanofi 社により実施されたプリマキンの臨床試験がないため、国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文を用いてプリマキンの「用法及び用量」を設定した。

三日熱マラリアの根治治療に関して、WHO ガイドライン 2010 は、成人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療にプリマキン 0.25 mg/kg、1 日 1 回の 14 日間投与又は感染地域を考慮してプリマキン 0.5 mg/kg の 1 日 1 回の 14 日間投与を推奨している。WHO ガイドライン 2015 は、温帯性の三日熱マラリアにはプリマキン 0.25 mg/kg/日の投与を推奨し、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。また、CDC ガイドライン (2013) は、成人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療にプリマキン 30mg の 1 日 1 回 14 日間の経口投与を推奨し、カナダのガイドラインも同様である。国内ガイドラインの「寄生虫症薬物治療の手引き -2014- 改訂第 8.2 版」は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの成人の治療にプリマキン 15 mg を 1 日 1 回の 14 日間投与を推奨し、また、三日熱マラリアに関しては、耐性株を考慮してプリマキン 30 mg の高用量投与を勧めている ([M2.5:1.2.1.1]項を参照)。

国内臨床研究論文 (5.3.5.4-1~3) では、急性期治療薬として、クロロキン、メフロキン、アトバロン/プログアニル等が投与され、プリマキン 15 mg/日の 14 日間投与又は 30 mg/日の 14 日間投与により、日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発が抑制された。また、パプアニューギニアや東南アジア等で感染し再発した三日熱マラリア症例では、15 mg/日から 30 mg/日への増量あるいは 15 mg/日の投与期間を延長した再投与により三日熱マラリアは完全治癒又は改善した ([M2.5:4.4]項を参照)。特に Shimizu S ら (5.3.5.4-1) は、ほとんどの三日熱マラリアの再発症例は、体重当たりの総投与量が 3.5 mg/kg を下回っていたと報告している。体重 60 kg の患者でのプリマキン 15 mg/日×14 日間投与の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地域での感染を除き、体重 60 kg 未満の三日熱マラリア患者では、プリマキン 15 mg/日×14 日間 (体重当たりの総投与量>3.5 mg/kg) 投与で有効性が期待できるが、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

1.8 添付文書案

SAR437613 – プリマキンリン酸塩

を超えるようにプリマキンの投与量を考慮する必要があると報告している ([M2.5:4.7]項を参照)。安全性の点では、プリマキンで懸念される溶血性貧血など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 ([M2.5:5.4.1]項を参照)。

海外の臨床試験 (5.3.5.1-2、3、6~9) では、プリマキン 15 mg (又は 0.25 mg/kg) /日又はプリマキン 30 mg (又は 0.5 mg/kg) /日の 14 日間投与は、プリマキン未投与、プラセボ又は他の投与方法 (投与量、投与期間) と比較して、三日熱マラリアの再発を統計的に有意に抑制した ([M2.5:4.4] 項を参照)。また、フランスの販売申請資料中の臨床試験論文から、プリマキンの臨床用量 (30 mg/日 (又は 0.5 mg/kg) まで) とクロロキンの 14 日間投与による有害事象は、軽度かつ一過性であり、血液障害による投与中止例もみられず、忍容性は良好であった。プリマキンの臨床用量 (30 mg/日 (又は 0.5 mg/kg) まで) とキニーネの 14 日間投与並びにプリマキンの臨床用量 (30 mg/日 (又は 0.5 mg/kg) まで) とドキシサイクリンあるいはアーテスネートの 14 日間投与でも、同様に投与中止例はみられず忍容性は良好であった ([M2.5:5.4.2.2.2~5.4.2.2.4]項を参照)。

近年、パプアニューギニアや東南アジア地域だけではなく、インド、アフガニスタン、ブラジル、コロンビア、ソマリア、エチオピア等の地域でもプリマキンの標準量 (15 mg (又は 0.25 mg/kg) /日) 投与後の再発例が報告され、再発例にプリマキン高用量 (30 mg/日 (又は 0.5 mg/kg) 投与により、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) 及びカナダの治療ガイドライン (2009 並びに 2014) 等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。

卵形マラリアの根治治療に関して、国内の治療ガイドライン、WHO ガイドライン (2010 並びに 2015)、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) 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 日間投与を推奨している ([M2.5:1.2.1.1]項を参照)。

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含まず、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、Mellonら、de Lavalら及び Tordrupらの報告でも、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 ([M2.5:4.7]項を参照)。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 ([M2.5:4.7]項を参照)。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) 及び HCSP (2008)、さらに、Bairdらの

総説並びに「Mandell、Douglas 及び Bennett」教科書（第7版及び第8版）を支持している（[M2.5:4.7]項を参照）。

以上、殺シズント薬による急性期治療後のプリマキン標準量（15 mg/日）及び高用量（30 mg/日）の14日間投与は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を抑制し、忍容性は良好であり、当該マラリアの根治治療に有効であり、安全性に問題はないものと考えられた。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。

CDC ガイドライン(2013)は、小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療にプリマキン 0.5 mg/kg を1日1回、14日間の経口投与を推奨している。

小児の三日熱マラリア患者を含む Leslie T らの臨床試験（5.3.5.1-7、8）では、プリマキン 0.25 mg/kg/日×14日間投与あるいは 0.5 mg/kg/日×14日間投与が、それぞれプラセボに比して、小児の三日熱マラリア患者の再発を抑制した（[M2.5:4.6.3]項を参照）。安全性では、一過性のヘモグロビンの減少が1例（G6PD 欠損症）で報告（5.3.5.1-8）されたものの、両試験でこれらの用法・用量による臨床的に重要な有害事象の報告はなかった（[M2.5:5.4.1]項を参照）。フランスの販売申請資料中の臨床試験論文では、プリマキンの臨床用量（30 mg/日（又は 0.5 mg/kg）まで）が投与された小児健康志願者では、ヘモグロビンの減少がみられたが、臨床的に重要な有害事象の発現はなかった（[M2.5:5.4.2.2.9.1]項を参照）。

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 ガイドライン 2010 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。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。また、CDC ガイドライン（2013）及び HCSP 2008 は、小児には、プリマキン 30 mg/日（又は 0.5 mg/kg）を超えて投与すべきでないとしている。

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、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ことが必要であると考えられた。

1.8 添付文書案

SAR437613 – プリマキンリン酸塩

これらのことから、成人及び小児の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者に対するプリマキンの用法・用量として、国内外のガイドライン、教科書及び総説の推奨を踏まえ、通常、プリマキンとして 30 mg（小児には 0.5 mg/kg[最大 30 mg/日]）を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与することは妥当であると考えた。

なお、WHO ガイドライン 2010 は、軽度から中等度の G6PD 欠損症のマラリア患者に 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与を推奨し、CDC ガイドライン（2013）は、境界域の G6PD 欠損症の患者のためにプリマキン 45 mg /週の 8 週間経口投与を推奨している。また、「寄生虫薬物治療の手引き -2014 - 改訂第 8.2 版」は、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ことがあるとしている。

Leslie T らの臨床試験（5.3.5.1-8）では、三日熱マラリアの患者に WHO ガイドライン 2010 が推奨しているプリマキン 0.75mg/kg/週、8 週間投与より、有効性及び安全性を示した（[M2.5:4.6.4]項を参照）。また、フランスの販売申請資料中の臨床試験論文では、G6PD 欠損症の三日熱マラリアの患者又は健康志願者でのプリマキン 0.75 mg/kg（45 mg）/週投与による安全性が示された。

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。

また、これを踏まえて、「警告」欄を設定し、本剤による溶血性貧血のリスクについて注意喚起を行うとともに、G6PD 欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこととした。

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【警告】

グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD 欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこと。 [【禁忌】 「2. 重要な基本的注意」 「4. 副作用」 の項参照]

[設定根拠]

本剤の CCDS（企業中核データシート）の情報に基づき設定した。

G6PD 欠損症の患者では本剤の投与により重篤な溶血性貧血が認められている。一方、本邦では G6PD 検査用の診断薬が未承認であるため、G6PD 欠損症の有無を確認する手段として、家族歴の調査等十分な問診を行うことを規定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者 [【警告】 「2. 重要な基本的注意」 「4. 副作用」 の項参照]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 の項参照]

[設定根拠]

1. 本剤の CCDS（企業中核データシート）の情報に基づき設定した。
2. G6PD 欠損症の患者では本剤の投与により重篤な溶血性貧血が生じるおそれがあることから設定した。
3. 本剤の投与により妊婦及び胎児に血管内容血が生じるおそれがあり、また胎児では G6PD 欠損の有無が予測できないことから設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び寄生虫症薬物治療の手引きの情報に基づき設定した（[M1.8.2]項を参照）。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤は、赤血球中の原虫の殺滅に対する他の抗マラリア剤による治療後に使用すること。

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び寄生虫症薬物治療の手引きの情報に基づき設定した（[M1.8.2]項を参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1. 関節リウマチやエリテマトーデスなどによって顆粒球減少の傾向を呈する患者[顆粒球減少の発現が増加するおそれがある。]
2. 溶血性貧血の既往あるいは家族歴のある患者及び先天性 NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者 [血液障害の発現が増加するおそれがある。]
3. 溶血又は骨髄抑制を引き起こす可能性のある薬剤を投与中の患者[これらの薬剤との併用により、溶血性貧血や骨髄抑制による副作用が増加するおそれがある。「3. 相互作用」の項参照]

[設定根拠]

1.~3. 本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

2. 重要な基本的注意

1. 本剤の使用に際しては、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験をもつ医師又はその指導の下で行うこと。
2. 本剤の服用により溶血性貧血があらわれるおそれがある。溶血性貧血は投与開始後1週間以内に認められることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値等の血液検査を頻回に行い、異常が認められた場合は本剤による治療継続の可否を慎重に判断すること。 [「4. 副作用」の項参照]
3. 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者には適切な避妊を行うよう指導すること。 [プリマキンには遺伝毒性の可能性があると報告されている。「9. その他の注意」の項参照]
4. QT間隔を延長させる可能性のある薬剤との併用によりQT間隔延長及び不整脈が報告されており、また、心疾患等リスクを有する患者ではこれらの副作用があらわれるおそれがあるため注意すること。 [「3. 相互作用」「8. 過量投与」の項参照]

[設定根拠]

1.8 添付文書（案）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

1. 本剤の CCDS の情報に基づき設定した。
2. 本剤の CCDS 及び国内の溶血性貧血の診療基準等の情報に基づき設定した。
3. 公表論文で、プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが示唆される報告があることから設定した（「9. その他の注意」の項 1. 参照）。
4. 本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

[設定根拠]

本剤の CCDS 及び WHO のガイドラインの情報に基づき設定した。

4. 副作用

国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

[設定根拠]

今回の承認申請にあたり、国内での治療対象症例数が極めて少なく、国内臨床試験を実施しなかったことから設定した。

(1) 重大な副作用

溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症（いずれも頻度不明）・・・溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症があらわれることがある。特に、溶血性貧血を示唆する徴候（尿の暗色化、ヘモグロビン値あるいは赤血球数の急激な減少等）がみられた場合、又は白血球数の急激な減少が認められた場合は、本剤の使用を直ちに中止すること。

[設定根拠]

本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

(2) その他の副作用

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

[設定根拠]

本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

5. 高齢者への投与

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

[設定根拠]

高齢者における一般的注意事項として設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤は母体及び胎児に血管内容血を引き起こす可能性がある。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があると報告されている。ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある。「9. その他の注意」の項参照〕
2. 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤の乳汁移行に関するデータはない。〕

[設定根拠]

1. 本剤の CCDS 及び遺伝毒性、生殖発生毒性試験の公表論文の結果に基づき設定した。
公表論文で、プリマキンには遺伝毒性の可能性があると示唆される報告がある。また、ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響が認められたとの報告がある（「9. その他の注意」の項 1. 及び 3. 参照）。
2. 本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

7. 小児等への投与

4歳未満の小児における本剤の使用経験は限られている。本剤投与による溶血性貧血を含むリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[設定根拠]

4歳未満の小児における使用経験が限られていることから設定した。

8. 過量投与

徴候・症状：

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

処置：

催吐あるいは胃洗浄により胃内容物を排出し、患者の状態を観察すること。必要に応じて一般的な支持療法を行うこと。

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

[設定根拠]

本剤の CCDS の情報に基づき設定した。

9. その他の注意

1. 遺伝毒性試験のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞染色体異常試験において陽性結果が報告されている¹⁻⁴⁾。
2. サル 14 日間及び 28 日間経口投与毒性試験で脳神経系への影響（大脳皮質における浮腫及びグリオーシス、並びに背側運動核、視索上核及び室傍核における細胞消失、細胞凝集、核濃縮等）が認められたとの報告がある⁵⁻⁶⁾。
3. ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響（内臓異常、骨格変異等）が認められたとの報告がある⁷⁻⁸⁾。

[設定根拠]

1.～3.ヒトでの影響は不明であるが、非臨床試験の公表論文で影響が認められていることから本項に記載した。



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15mg 「サノフィ」

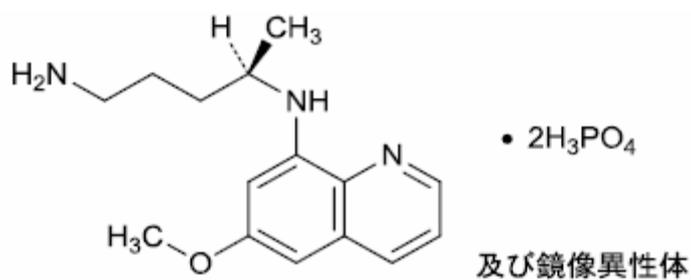
1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 3

1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）は、2014年10月に一般的名称届出書（INN 収載品目）を提出し、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、平成27年5月18日付薬食審査発0518第5号により通知された。

JAN:	(日本名)	プリマキンリン酸塩
	(英名)	Primaquine Phosphate
化学名:	(日本名)	(4 <i>RS</i>)- <i>N</i> ⁴ -(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミンニリン酸塩
	(英名)	(4 <i>RS</i>)- <i>N</i> ⁴ -(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate
構造式	:	



1.9 一般的名称に係る文書
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2 INN

本薬は r-INN として、Chronicle of the World Health Organization, Vol. 9, 1955 (r-INN list 1), P192 に収載されている。

INN: primaquine

薬食審査発 0518 第 5 号
平成 27 年 5 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

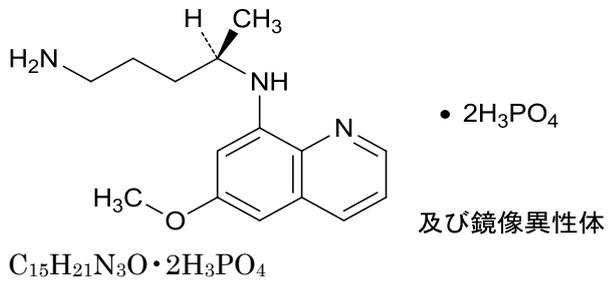
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 26-3-B4

JAN (日本名) : プリマキンリン酸塩

JAN (英名) : Primaquine Phosphate



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

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



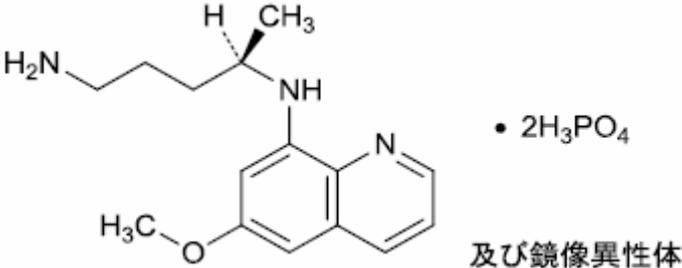
サノフィ株式会社

プリマキン錠 15mg 「サノフィ」

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 3

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(4 <i>RS</i>)- <i>N</i> ⁴ -(6-メトキシキノリン-8-イル)ペンタン-1,4-ジアミン ニリン酸塩														
構造式	 <p>• 2H₃PO₄ 及び鏡像異性体</p>														
効能・効果	三日熱マラリア及び卵形マラリア														
用法・用量	通常、成人にはプリマキンとして 30 mg 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 0.5 mg/kg（最大 30 mg）を 1 日 1 回 14 日間、食後に経口投与する。														
劇薬等の指定															
市販名及び有効成分・分量	原体：プリマキンリン酸塩 製剤：プリマキン錠 15 mg「サノフィ」（1 錠中プリマキンリン酸塩として 26.3 mg 含有、プリマキンとして 15 mg 含有）														
毒性	<p>急性：</p> <table border="1" data-bbox="379 1547 1018 1771"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>LD₅₀ (mg/kg)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>雄</td> <td>100 mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>雄</td> <td>100.8 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>139 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：遊離塩基</p>	動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)*	マウス	経口	雄	100 mg/kg	ラット	経口	雄	100.8 mg/kg	雌	139 mg/kg
動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)*												
マウス	経口	雄	100 mg/kg												
ラット	経口	雄	100.8 mg/kg												
		雌	139 mg/kg												

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

亜急性：					
動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量* (mg/kg/日)	主な所見
ラット	28日間	経口	0, 3, 9, 16, 27	3	体重減少、血小板数減少、赤芽球数と網状赤血球数増加、メトヘモグロビン血症、白血球数増加、血液生化学検査でAST及びALT上昇、空腹時血糖低下。心筋、骨格筋、横隔膜などの横紋筋の変性・炎症性変化、肝臓での胆管過形成、門脈炎症、腎臓での上皮過形成。
イヌ	28日間	経口	0, 1, 3, 9	1	嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少、メトヘモグロビン血症、血小板数減少、AST及びALTが上昇、血清ハプトグロビン上昇。心筋混濁腫脹、肝臓の空胞変性、腎臓尿細管の混濁腫脹、上皮再生像、扁桃のリンパ球減少、胸腺退縮。
*：遊離塩基					
副作用	国内において副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。				
会社	サノフィ株式会社				

1.12 添付資料一覧
〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉



サノフィ株式会社

プリマキン錠15mg「サノフィ」

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（プリマキンリン酸塩、 ）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of manufacturing process and process controls	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-6	Control of materials	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Controls of critical steps and intermediates	 	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-8	Process validation and/or evaluation	 	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Manufacturing process development	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-10	Elucidation of structure and other characteristics	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-11	Elucidation of structure and other characteristics-2	████████	20██ -	████████	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-12	Impurities	██████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Specification	██████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-14	Introduction to analytical procedures	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-15	Analytical procedures Physical Description	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16	Analytical procedures Identification	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17	Analytical procedures Assay and Organic Impurities by HPLC	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Analytical procedures Residual Solvent by GC	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	Analytical procedures Loss on Drying	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-20	Validation of analytical procedures Impurities by HPLC	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-21	Errata validation of analytical procedures Impurities by HPLC	████████	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.S-22	Validation of analytical procedures Impurities by HPLC Secaquine	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-23	Validation of analytical procedures Residual Solvent by GC	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-24	Errata validation of analytical procedures Residual Solvent by GC	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-25	Validation of analytical procedures Assay by HPLC	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-26	Batch analyses	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-27	Justification of specification	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-28	Reference standards or materials	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-29	Container closure systems	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-30	Registration stability summary and conclusions	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-31	Registration post approval stability protocol and stability commitment	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-32	Stability data	■■■■■	-	■■■■■	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.S-33	Photo stability - stability data		2011-		社内資料	評価資料
----------	----------------------------------	--	-------	--	------	------

3.2.P 製剤（プリマキンリン酸塩錠 26.3mg 「サノフィ」、サノフィ）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of the drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Manufacturing process development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	100 tablets bottle - Container closure system		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-6	14 tablets bottle - Container closure system		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-7	Microbiological attributes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-8	Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Batch formula		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-11	Description of manufacturing process and process controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Controls of critical steps and intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Process validation and/or evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (Compendial)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (Compendial)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-16	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-17	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

3.2.P-19	Justification of specifications		-	-	社内資料	評価資料
----------	---------------------------------	--	---	---	------	------

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Excipients of human or animal origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Novel excipients		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Analytical procedures - Appearance		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-24	Analytical procedures - Assay and Impurity		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-25	Analytical procedures - Dissolution Test method		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-26	HPLC Impurities - validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-27	Errata HPLC Impurities - validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-28	Dissolution Method - validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-29	HPLC Assay - validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-30	Batch analyses		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-31	Characterization of impurities	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-32	Justification of specification(s)	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-33	Reference standards or materials	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-34	100 tablets bottle - container closure system	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-35	14 tablets bottle - container closure system	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-36	100 tablets bottle - registration stability summary and conclusions	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-37	14 tablets bottle - stability summary and conclusions	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-38	100 tablets bottle - Registration post-approval stability protocol and stability commitment	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-39	14 tablets bottle - Registration post-approval stability protocol and stability commitment	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-40	100 tablets bottle - stability data	████████	-	████████████████████ ████████████████████	社内資料	評価資料
3.2.P-41	14 tablets bottle - stability data	████████	開始 20██年██ 月、現在 継続中	サノフィ株式会社 川越工場	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Adventitious agents safety evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.2.L-1	Nair A, Abrahamsson B, Barends D, et al. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms; Primaquine Phosphate. J. Pharma. Sci. 2012 Mar;101(3):936-45.

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

該当資料なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Abu-El-Haj S et al. Effects of an NADPH-generating system on primaquine degradation by hamster liver fractions. <i>Xenobiotica</i> . 1988;18:1165-78.
4.3-2	Agarwal S et al. Susceptibility of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells to primaquine enantiomers and two putative metabolites--I. <i>Biochem Pharmacol</i> . 1988;37:4605-9.
4.3-3	Akintonwa DA. The derivation of nitrosamines from some therapeutic amines in the human environment. <i>Ecotoxicol Environ Saf</i> . 1985;9:64-70.
4.3-4	Avula B et al. Analysis of primaquine and its metabolite carboxyprimaquine in biological samples: enantiomeric separation, method validation and quantification. <i>Biomed Chromatogr</i> . 2011;25:1010-7.
4.3-5	Avula B et al. Profiling primaquine metabolites in primary human hepatocytes using UHPLC-QTOF-MS with ¹³ C stable isotope labeling. <i>J Mass Spectrom</i> . 2013;48:276-85.
4.3-6	Baker JK. High-performance liquid chromatographic analysis of the metabolism of primaquine and the identification of a new mammalian metabolite. <i>Chromatogr</i> . 1982;230:69-77.
4.3-7	Baker JK et al. Metabolism and distribution of primaquine in monkeys. <i>Pharm Res</i> . 1984;1:98-100.
4.3-8	Bapiro T et al. Application of higher throughput screening (HTS) inhibition assays to evaluate the interaction of antiparasitic drugs with cytochrome P450s. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2001;29:30-5.
4.3-9	Bapiro T et al. Cytochrome P450 1A1/2 induction by antiparasitic drugs: dose-dependent increase in ethoxyresorufin O-deethylase activity and mRNA caused by quinine, primaquine and albendazole in HepG2 cells. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2002;58:537-42.
4.3-10	Bassat Q. The use of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium vivax malaria. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2011;5:e1325.
4.3-11	Bates MD et al. In vitro effects of primaquine and primaquine metabolites on exoerythrocytic stages of Plasmodium berghei. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 1990;42:532-7.
4.3-12	Baty JD et al. A. The identification of 6-methoxy-8-aminoquinoline as a metabolite of primaquine in man. <i>Biomed Mass Spectrom</i> . 1975;2: 304-6
4.3-13	Bergström CA et al. Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties. <i>J Med Chem</i> . 2003;46:558-70.
4.3-14	Bertol CD et al. Increased bioavailability of primaquine using poly(ethylene oxide) matrix extended-release tablets administered to beagle dogs. <i>Ann Trop Med Parasitol</i> . 2011;105:475-84.
4.3-15	Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. <i>Blood</i> . 2008;111:16-24.
4.3-16	Beutler E et al. G6PD Deficiency Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 2007;77:779-89.
4.3-17	Beveridge E et al. The activity against Trypanosoma cruzi and cutaneous leishmaniasis, and toxicity, of moxipraquine (349C59). <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> . 1980;74:43-51.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

4.3-18	Bolchoz LJ et al. Primaquine-induced hemolytic anemia: formation and hemotoxicity of the arylhydroxylamine metabolite 6-methoxy-8-hydroxylaminoquinoline. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2001;297:509-15.
4.3-19	Bolchoz LJ et al. Primaquine-induced hemolytic anemia: effect of 6-methoxy-8-hydroxylaminoquinoline on rat erythrocyte sulfhydryl status, membrane lipids, cytoskeletal proteins, and morphology. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2002;303:141-8.
4.3-20	
4.3-21	Chatterjee T et al. Comparative mutagenic and genotoxic effects of three antimalarial drugs, chloroquine, primaquine and amodiaquine. <i>Mutagenesis.</i> 1998;13:619-24.
4.3-22	Clark AM et al. Excretion, distribution, and metabolism of primaquine in rats. <i>J Pharm Sci.</i> 1984;73:502-6.
4.3-23	Coleman MD et al. Primaquine disposition in the isolated perfused rat liver: effect of mefloquine induced bile flow reduction. <i>Biopharm Drug Dispos.</i> 1989;10:153-64.
4.3-24	Constantino L et al. Metabolism of primaquine by liver homogenate fractions. Evidence for monoamine oxidase and cytochrome P450 involvement in the oxidative deamination of primaquine to carboxyprimaquine. <i>Exp Toxicol Pathol.</i> 1999;51:299-3
4.3-25	Dembele L et al.. Towards an in vitro model of Plasmodium hypnozoites suitable for drug discovery. <i>PLoS One.</i> 2011;6:e18162.
4.3-26	Ferrante A et al. The effect of anti-malarial drugs on human natural killer cells in vitro. <i>Parasite Immunol.</i> 1984;6:571-80.
4.3-27	Frischer H et al. The conversion of primaquine into primaquine-aldehyde, primaquine-alcohol, and carboxyprimaquine, a major plasma metabolite. <i>J Lab Clin Med.</i> 1991;117:468-76.
4.3-28	Ganesan S et al. Cytochrome P450-dependent toxic effects of primaquine on human erythrocytes. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2009;241:14-22.
4.3-29	Ganesan S et al. Understanding the mechanisms for metabolism-linked hemolytic toxicity of primaquine against glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient human erythrocytes. <i>Toxicology.</i> 2012;294:54-60.
4.3-30	Hara Y et al. Antimalarial drugs inhibit the acetylcholine-receptor-operated potassium current in atrial myocytes. <i>Heart Lung Circ.</i> 2002;11:112-6.
4.3-31	Hayeshi R et al. The potential inhibitory effect of antiparasitic drugs and natural products on P-glycoprotein mediated efflux. <i>Eur J Pharm Sci.</i> 2006;29:70-81.
4.3-32	Holbrook DJ et al. Tissue distribution of primaquine in the rat. <i>Pharmacology</i> 1981; 22:330-6.
4.3-33	Idowu OR et al. Side-chain hydroxylation in the metabolism of 8-aminoquinoline antiparasitic agents. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1995;23:18-27
4.3-34	Jin X et al. An LC-MS based study of the metabolic profile of primaquine, an 8-aminoquinoline antiparasitic drug, with an in vitro primary human hepatocyte culture model. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet.</i> 2014;39:139-46
4.3-36	Kawai S. Up-to-date knowledge of zoonotic simian malaria. <i>Modern Media.</i> 2010;56:139-45.
4.3-37	Kennedy E et al. Distribution of primaquine in human blood: drug-binding to alpha 1-glycoprotein. <i>J Lab Clin Med.</i> 1990;116:871-8.
4.3-38	Kim KS et al. Blockade of hERG K ⁺ channel by antimalarial drug, primaquine. <i>Arch Pharm Res.</i> 2010;33:769-73.
4.3-39	Kristensen S et al. Photoreactivity of biologically active compounds. XIX: excited states and free radicals from the antimalarial drug primaquine. <i>J Photochem Photobiol B.</i> 2009;94:147-57.
4.3-41	LaMontagne Mp et al. C. Antimalarials. Antimalarials. 16. Synthesis of 2-substituted analogues of 8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-6-methoxy-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]quinoline as candidate antimalarials. <i>J Med Chem.</i> 1989;32:1728-32.
4.3-42	Lanners HN. Effect of the 8-aminoquinoline primaquine on culture-derived gametocytes of the malaria parasite Plasmodium falciparum. <i>Parasitol Res.</i> 1991;77:478-81.

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

4.3-43	Lee CC et al. Subacute toxicity of primaquine in dogs, monkeys and rats. Bull World Health Organ. 1981;59:439-48.
4.3-44	Lelievre J et al. Activity of clinically relevant antimalarial drugs on Plasmodium falciparum mature gametocytes in an ATP bioluminescence "transmission blocking" assay. PLoS One. 2012;7:e35019.
4.3-45	Li XQ et al. Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:429-42.
4.3-46	Li Q et al. Assessment of the prophylactic activity and pharmacokinetic profile of oral tafenoquine compared to primaquine for inhibition of liver stage malaria infections. Malar J. 2014;13:141.
4.3-47	Link CM et al. Structure-activity relationships of putative primaquine metabolites causing methemoglobin formation in canine hemolysates. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;81:192-202.
4.3-48	Liu H et al. Methemoglobinemia caused by 8-aminoquinoline drugs: DFT calculations suggest an analogy to H4B's role in nitric oxide synthase. J Am Chem Soc. 2011;133:1172-5.
4.3-49	Liu H et al.. DFT study on the radical anions formed by primaquine and its derivatives. Chem Res Toxicol. 2011;24:1476-85.
4.3-50	
4.3-51	Marrs TC et al. Methemoglobinogenic potential of primaquine and its mutagenicity in the Ames test. Toxicol Lett. 1987;36:281-7.
4.3-52	Marshall RJ et al. Comparative effects of some antimalarial drugs on isolated cardiac muscle of the guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol. 1978;46:759-68.
4.3-53	Masimirembwa CM et al. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. Eur J Clin Pharmacol. 1995;48:35-8.
4.3-54	Mihaly GW et al. Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. Br J Clin Pharmacol. 1985;19:745-50.
4.3-55	Nanayakkara NP et al. Scalable preparation and differential pharmacologic and toxicologic profiles of primaquine enantiomers. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:4737-44.
4.3-56	Neal TM et al. Inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs of superoxide production and granule enzyme release by polymorphonuclear leukocytes. Biochem Pharmacol. 1987;36:2511-7.
4.3-57	NIH. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2013;B1-18.
4.3-58	Noel S et al. Primaquine-induced differential gene expression analysis in mice liver using DNA microarrays. Toxicology. 2007;239:96-107.
4.3-59	Ono T et al. Mutagenic evaluation of primaquine, pentaquine and pamaquine in the Salmonella/mammalian microsome assay. Mut Res. 1994;325:7-10.
4.3-60	Ono-Ogata T et al. Mutagenic activity and mutational specificity of antiprotozoal drugs with and without nitrite treatment. Environ Mol Mutagen. 2002;39:43-8.
4.3-61	Orta-Salazar G, et al. Inhibition of cardiac Na ⁺ current by primaquine. Br J Pharmacol. 2002;135:751-63.
4.3-62	Pirson P et al. The disposition of free and liposomally encapsulated antimalarial primaquine in mice. Biochem Pharmacol. 1982;31:3501-7.
4.3-63	
4.3-64	Prasad RN et al. Spectrophotometric assay of primaquine in plasma. Indian J Med Res.1983;77:388-90.
4.3-65	Prasad RN et al. Pharmacokinetics of primaquine in rhesus monkeys. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985;23:45-6.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

4.3-66	Prasad RN et al. Primaquine: its effect on cellular immune response of normal rhesus monkeys. <i>J Com Dis.</i> 1990;22:254-9.
4.3-67	Prasad RN et al. Humoral immune response of normal rhesus monkeys during primaquine administration. <i>J Com Dis.</i> 1991;23:240-4.
4.3-68	Price AH et al. Ethnic differences in the reactions to drugs and xenobiotics. The metabolism and toxicity of primaquine. <i>Prog Clin Biol Res.</i> 1986;214:261-78.
4.3-69	Pybus BS et al. CYP450 phenotyping and accurate mass identification of metabolites of the 8-aminoquinoline, anti-malarial drug primaquine. <i>Malar J.</i> 2012;11:259.
4.3-70	Pybus BS et al. The metabolism of primaquine to its active metabolite is dependent on CYP 2D6. <i>Malar J.</i> 2013;12:212.
4.3-71	Queener SF et al. Activity of clindamycin with primaquine against <i>Pneumocystis carinii</i> in vitro and in vivo. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1988;32: 807-13.
4.3-72	Ramirez MA et al. Cardiopulmonary effects of antimalarial drugs. VII. Coronary vascular effects of pyridoquinolines. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1972;21:482-94.
4.3-73	Rochford R et al. Humanized mouse model of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency for in vivo assessment of hemolytic toxicity. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2013;110:17486-91.
4.3-74	Rodrigues T et al. Targeting the liver stage of malaria parasites: a yet unmet goal. <i>J Med Chem.</i> 2012;55:995-1012.
4.3-75	Salinas-Stefanon EM et al. A residue W756 in the P-loop segment of the sodium channel is critical for primaquine binding. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2011;663:1-8.
4.3-76	Saunders D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+)-primaquine and (-)-primaquine enantiomers in rhesus macaques (<i>Macaca mulatta</i>). <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2014;58:7283-91.
4.3-77	Schmidt LH et al. Studies on the 8-aminoquinolines; the toxicities of pamaquine and plasmocid in different animal species. <i>Fed Proc.</i> 1947;6:369.
4.3-78	Schmidt et al. Neurotoxicity of the 8-aminoquinolines. III. The effects of pentaquine, isopentaquine, primaquine, and pamaquine on the central nervous system of the rhesus monkey. <i>J Neuropathol Exp Neurol.</i> 1951;10:231-56.
4.3-79	Schmidt LH et al. Comparison of the curative antimalarial activities and toxicities of primaquine and its d and l isomers. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1977;12:51-60.
4.3-80	Schmidt LH, Fradkin R, Genther CS, Rossan RN, Squires W. II. Responses of sporozoite-induced and trophozoite-induced infections to standard antimalarial drugs. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1982;31:646-65.
4.3-81	Schmidt LH, Fradkin R, Genther CS, Hughes HB. III. Delineation of the potentials of primaquine as a radical curative and prophylactic drug. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1982;31:666-80.
4.3-82	Schwartz AL, Strous GJ, Slot JW, Geuze HJ. Immunoelectron microscopic localization of acidic intracellular compartments in hepatoma cells. <i>EMBO J.</i> 1985;4:899-904.
4.3-83	Shubber EK, Jacobson-Kram D, Williams JR. Comparison of the Ames assay and the induction of sister chromatid exchanges: results with ten pharmaceuticals and five selected agents. <i>Cell Biol Toxicol.</i> 1986;2:379-99.
4.3-84	Soo GW et al. Differential effects of ketoconazole and primaquine on the pharmacokinetics and tissue distribution of imatinib in mice. <i>Anticancer Drugs.</i> 2010;21:695-703.
4.3-85	Strother A et al. Metabolism of 8-aminoquinoline antimalarial agents. <i>Bull World Health Organ.</i> 1981;59:413-25.
4.3-86	Tachibana S et al. <i>Plasmodium cynomolgi</i> genome sequences provide insight into <i>Plasmodium vivax</i> and the monkey malaria clade. <i>Nat Genet.</i> 2012;44:1051-5.
4.3-87	Trutter JA et al. Teratogenicity studies with a candidate antileishmanial drug. <i>The Toxicologist.</i> 1983;3:65.
4.3-88	Vale N et al. Primaquine revisited six decades after its discovery. <i>Eur J Med Chem.</i> 2009;44:937-53.

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

4.3-89	Viola G et al.. Photophysical properties and photobiological behavior of amodiaquine, primaquine and chloroquine. <i>Photochem Photobiol.</i> 2007;83:1415-27.
4.3-90	Voorberg et al. Transgenic fluorescent Plasmodium cynomolgi liver stages enable live imaging and purification of malaria hypnozoite-forms. <i>PLoS One.</i> 2013;8:e54888
4.3-91	Wagner M et al. Open channel block of the fast transient outward K ⁺ current by primaquine and chloroquine in rat left ventricular cardiomyocytes. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2010;647:13-20.
4.3-92	Ward SA et al. The disposition of primaquine in the isolated perfused rat liver. Effect of dose size. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1985;13:425-9.
4.3-93	Warhurst DC. Why are primaquine and other 8-aminoquinolines particularly effective against the mature gametocytes and the hypnozoites of malaria? <i>Ann Trop Med Parasitol.</i> 1984;78:165.
4.3-94	Whichard LP et al. The binding of primaquine, pentaquine, pamaquine, and plasmocid to deoxyribonucleic acid. <i>Mol Pharmacol.</i> 1968;4:630-9.
4.3-95	Whichard LP et al. The inhibition in vitro of bacterial DNA polymerases and RNA polymerase by antimalarial 8-aminoquinolines and by chloroquine. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1972;287:52-67.
4.3-96	WHO. Updated WHO Policy Recommendation (October 2012). Single dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum malaria. (available on the WHO-GMP website)
4.3-98	Zhao XJ et al. The In vitro hepatic metabolism of quinine in mice, rats and dogs: comparison with human liver microsomes. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1997;283:1168-76.
4.3-99	Zsila F et al. Selective plasma protein binding of antimalarial drugs to alpha1-acid glycoprotein. <i>Bioorg Med Chem.</i> 2008;16:3759-72
4.3-100	Chaurasiya ND et al. Inhibition of human monoamine oxidase A and B by 5-phenoxy 8-aminoquinoline analogs. <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i> 2012;22:1701-4
4.3-101	Wu CP et al. Interactions of mefloquine with ABC proteins, MRP1 (ABCC1) and MRP4 (ABCC4) that are present in human red cell membranes. <i>Biochem Pharmacol.</i> 2005;70:500-10.
4.3-102	Andrea H et al. OATP1A2 is expressed in erythrocytes and involved in the transport of antimalarial drugs. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch of Pharmacol</i> 2014;387 Suppl.1:S51
4.3-103	Vaidya AB et al. Structural features of Plasmodium cytochrome b that may underlie susceptibility to 8-aminoquinolines and hydroxynaphthoquinones. <i>Mol Biochem Parasitol.</i> 1993;58:33-42.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表
該当資料なし

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimen in the prevention of relapses in Plasmodium vivax infections	Gogtay NJ, Desai S, Kamtekar KD, Kadam VS, Dalvi SS and Kshirsagar NA.	1997年10月～1998年6月	K. E. M. Hospital (KEMH) (ムンバイ、インド)	Annals of Tropical Medicine & Parasitology	評価資料
5.3.5.1-2	Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with Plasmodium vivax malaria in Mumbai, India	Rajgor DD, Gogtay NJ, Kadam VS, Kamtekar KD, Dalvi SS, Chogle AR, Aigal U, Bichile LS, Kain KC, Kshirsagar NA.	1998年7月～2000年4月	King Edward VII Memorial Hospital、Kasturba Hospital for Infectious Diseases (インド)	Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	評価資料
5.3.5.1-3	Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan	Rowland M and Durrani N.	5日間投与試験：1996年8月～1997年6月、14日間投与試験：1997年8月～1998年6月	Health Net International 運営の医療機関 (Adizai難民キャンプ、パキスタン)	Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

5.3.5.1-4	In-vivo sensitivity of Plasmodium vivax isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine	Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura E, Menezes MJ and Pereira-da-Silva LH.	1998年4月～1998年12月	Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (ブラジル)	Annals of Tropical Medicine & Parasitology	評価資料
5.3.5.1-5	Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of Plasmodium vivax malaria in Colombia.	Alvarez G, Pineros JG, Tobon A, Rios A, Maestre A, Blair S, Carmona-Fonseca J.	2003年9月～2004年9月	Turbo 及び El Bagre の医療機関 (コロンビア)	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	評価資料
5.3.5.1-6	Prevention of Plasmodium vivax malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days	Carmona-Fonseca J and Maestre A.	2003年9月～2006年9月 (登録期間)	Turbo 地域、El Bagre 地域 (コロンビア)	Acta Tropica	評価資料
5.3.5.1-7	Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of vivax malaria—a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment	Leslie T, Abdur Rab MA, Ahmadzai H, Durrani N, Fayaz M, Kolaczinski J, Rowland M.	2000年6月～2001年8月	Adizai 難民キャンプ診療所 (北西辺境州 Adizai 難民キャンプ、パキスタン)	Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

5.3.5.1-8	A Randomized Trial of an Eight-Week, Once Weekly Primaquine Regimen to Prevent Relapse of Plasmodium Vivax in Northwest Frontier Province, Pakistan	Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, Rowland M.	2004年9月～2007年6月	Basic Health Unit / Adizai, Baghicha, Khagan (北西辺境州/パキスタン)	PLos ONE	評価資料
5.3.5.1-9	High-dose Primaquine against Relapse of Plasmodium vivax Malaria	Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatanapong P, Phophak N, Baird JK, Brittenham GM, Loareesuwan S.	記載なし	Bangkok Hospital for Tropical Disease (タイ)	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料
5.3.5.4-1	Optimal primaquine use for radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium ovale</i> malaria in Japanese travelers- A retrospective analysis-	Shimizu S, Kikuchi T, Koga M, Kato Y, Matsuoka H, Maruyama H, Kimura M, for the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases.	2003年～2012年	熱帯病治療薬研究班に登録された医療機関30施設 (日本)	Travel Medicine and Infectious Disease.	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

5.3.5.4-2	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	小林泰一郎、加藤康幸、山内悠子、氏家無限、竹下望、水野泰孝、金川修造、狩野繁之、大曲貴夫.	2007年4月～2011年9月	国立国際医療研究センター病院（日本）	感染症学雑誌	参考資料
5.3.5.4-3	Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital.	Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Wataya Y, Nakamura T, Iwamoto A.	1992年1月～2001年12月	東京大学医科学研究所附属病院（日本）	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.	参考資料
5.3.5.4-4	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－	水野泰孝、大友弘士、木村幹男、竹内勤.	1980年～1999年	東京慈恵会医科大学病院（日本）	感染症学雑誌.	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

該当資料なし

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	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.
5.4-2	Alving AS, Arnold J, Robinson DH. Mass therapy of subclinical vivax malaria with primaquine. J Am Med Assoc. 1952;149(17):1558-1562.
5.4-3	Alving AS, Hankey DD, Coatney GR, Jones R Jr., Coker WG, Garrison PL, et al. Korean vivax malaria. II. Curative treatment with pamaquine and primaquine. Am J Trop Med Hyg.1953; 2(6):970-976.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-4	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.
5.4-5	Archambeault CP. Mass antimalarial therapy in veterans returning from Korea. JAm Med Assoc. 1954;154(17):1411-1415.
5.4-6	Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of Plasmodium vivax to classical antimalarial therapy. Trop Med Parasitol. 1989;40(1):21-23.
5.4-7	Arnold J, Alving AS, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, et al. The effect of continuous and intermittent primaquine therapy on the relapse rate of Chesson strain vivax malaria. J Lab Clin Med. 1954; 44(3): 429-438.
5.4-8	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.
5.4-9	Aung-Thun-Batu, Hla-Pe U, Thein-Thun. Primaquine induced haemolysis in G-6-PD deficient Burmese. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1970;64(5):785-786.
5.4-10	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.
5.4-11	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.
5.4-12	Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? Trends Parasitol. 2003;19(3):115-120.
5.4-13	Baird JK, Hoffman SL. Primaquine Therapy for Malaria. Clinical Infectious Diseases. 2004;39(9):1336-45.
5.4-14	Baird, JK, Surjadjaja, C. Consideration of ethics in primaquine therapy against malaria transmission. Trends Parasitol. 2011; 27(1): 11-16.
5.4-15	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.
5.4-16	Bartoli A, Xiaodong S, Gatti G, Cipolla G, Marchiselli R, Perucca E. The influence of ethnic factors and gender on CYP1A2-mediated drug disposition: a comparative study in Caucasian and Chinese subjects using phenacetin as a marker substrate. Ther Drug Monit. 1996;18:586-91.
5.4-17	Basavaraj HR. Observations on the treatment of 678 malaria cases with primaquine in an area free from malaria transmission in Mysore State, India. Indian J Malariol. 1960 ;14: 269-281.
5.4-18	Bennett JW, Pybus BS, Yadava A, Tosh D, Sousa JC, McCarthy WF, et al. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in Plasmodium vivax malaria. N Engl J Med. 2013;369:1381-2.
5.4-19	Betuela I, Bassat Q, Kiniboro B, Robinson LJ, Rosanas-Urgell A, Stanicic 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.
5.4-20	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.
5.4-21	Beutler, E. G6PD deficiency. Blood. 1994; 84(11): 3613-3636

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-22	Bhatia SC, Revankar SN, Bharucha ED, Doshi KJ, Banavalikar MM, Desai ND, et al. Determination of the antimalarial primaquine in whole blood and urine by normal-phase high-performance liquid chromatography. <i>Anal Lett.</i> 1985;18:1671-85.
5.4-23	Bhatia SC, Saraph YS, Revankar SN, Doshi KJ, Bharucha ED, Desai ND, et al. Pharmacokinetics of Primaquine in Patients with P. Vivax Malaria. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> 1986;31:205-210.
5.4-24	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. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2009;81(5):747-753.
5.4-25	Blake WD. Methemalbumin II. Effect of Pamaquine and Quinine on Pathways of Hemoglobin Metabolism. <i>J Clin Invest.</i> 1948; 27(3 Pt 2):144-150.
5.4-26	Brennecke FE, Alving AS, Arnold J, Bergenstal DM. A preliminary report on the effect of certain 8-aminoquinolines in the treatment of arthritis rheumatoid. <i>Journal of Laboratory and Clinical Medicine.</i> 1951; 38: 795-796.
5.4-27	Brewer GJ, Zarafonitis 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. <i>Bull World Health Organ.</i> 1967; 36(2):303-308.
5.4-28	Briggs GF, RK; Yaffe SJ. Primaquine. <i>Drugs in pregnancy and lactation: a reference Guide in Pregnancy and Lactation, Ninth Edition.</i> Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2011:1208.
5.4-29	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. <i>Southeast Asian J Trop Med Public Health.</i> 2001;32(4):720-726.
5.4-30	Burgoine KL, Bancone G, Nosten F. The reality of using primaquine. <i>Malar J.</i> 2010;9:376.
5.4-31	Cahn MM, Levy EJ. The tolerance to large weekly doses of primaquine and amodiaquine in primaquine-sensitive and non-sensitive subjects. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1962; 11: 605-606.
5.4-32	Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. <i>Lancet.</i> 2008;371(9606):64-74.
5.4-33	Carmona-Fonseca, J, Alvarez, G and Maestre, A. Methemoglobinemia and adverse events in Plasmodium vivax malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2009;80(2):188-193.
5.4-34	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. <i>Mil Med.</i> 2005; 170(4): 273-276.
5.4-35	Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. <i>Science.</i> 1956; 124(3220): 484-485.
5.4-36	Centers for Disease Control and Prevention. CDC TREATMENT GUIDELINES Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). July 2013. 2013;1-8.
5.4-37	Charoenlarp P, Areekul, S, Pholpothi, T and Harinasuta T. The course of primaquine-induced haemolysis in G-6-PD-deficient Thais. <i>J Med Assoc Thai.</i> 1973;56(7):392-397.
5.4-38	Clayman CB, Arnold J, Hockwald RS, Yount EH Jr., Edgcomb JH, Alving, AS. Toxicity of primaquine in Caucasians. <i>J Am Med Assoc.</i> 1952; 149(17):1563-1568.
5.4-39	Clyde DF, McCarthy VC. Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1977; 26(3): 562-563.
5.4-40	Clyde DF. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. <i>Bull World Health Organ.</i> 1981; 59(3): 391-395.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-41	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.
5.4-42	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.
5.4-43	Cowan WK, Evans DA. PRIMAQUINE AND METHEMOGLOBIN. Clin Pharmacol Ther. 1964;5:307-309.
5.4-44	Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health health importance? Trend Parasitol. 2008;24(9):406-10.
5.4-45	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.
5.4-46	Dalén P, Dahl ML, Roh HK, Tybring G, Eichelbaum M, Wilkinson GR, et al. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians. Br J Clin Pharmac. 2003;55:630-4.
5.4-47	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.
5.4-48	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.
5.4-49	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.
5.4-50	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.
5.4-51	Dollery, C. Therapeutic drugs. London, UK, Churchill Livingstone. 1991: 209-213.
5.4-52	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.
5.4-53	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.
5.4-54	Earle DP, Bigelow FS, Zubrod CG, Kane, CA. Studies on the Chemotherapy of the Human Malarías. Ix. Effect of Pamaquine on the Blood Cells of Man. J Clin Invest. 1948;27(3 Pt 2):121-129.
5.4-55	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.
5.4-56	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.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-57	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. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> 1993;35:193-198
5.4-58	Elmes NJ, Benett SM, Abdalla H, Carthew TL, Edstein MD. Lack of sex effect on the pharmacokinetics of primaquine. <i>Am. J. Trop. Med. Hyg.</i> 2006;74(6):951-952.
5.4-59	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 <i>Plasmodium vivax</i> malaria in the Southwest Pacific. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg.</i> 2008; 102(11): 1095-1101.
5.4-60	Everett WD, Yoshida A, Pearlman E. Hemoglobin E and glucose-6-phosphate deficiency in the Khmer Air Force (Cambodia). <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1977; 26(4): 597-601.
5.4-61	Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White NJ. <i>Manson's Tropical Diseases TWENTYTHIRD EDITION. ELSEVIER SAUNDERS.</i> 2014;532-600.
5.4-62	Fisher GU, Gordon MP, Lobel HO, Runcik K. Malaria in soldiers returning from Vietnam. Epidemiologic, therapeutic, and clinical studies. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 1970; 19(1): 27-39.
5.4-63	Flanagan CL, Schrier SL, Carson PE, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. VIII. The effect of drug administration on parameters of primaquine sensitivity. <i>J Lab Clin Med.</i> 1958; 51(4):600-608.
5.4-64	Fletcher K.A., Price Evance D.A., Gilles H.M., Greaves J., Bunnag D., Harinasuta T. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. <i>Bull. World Health Organ.</i> 1981;59:407-412.
5.4-65	Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL, et al. Randomised placebocontrolled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. <i>Lancet.</i> 1995;346(8984):1190-1193.
5.4-66	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. <i>J Infect Dis.</i> 1997;176(6):1644-1648.
5.4-67	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. <i>J Infect Dis.</i> 1998;177(6):1762-1765.
5.4-68	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. <i>Vaccine.</i> 1999;17(1):59-63.
5.4-69	Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with <i>Plasmodium vivax</i> malaria. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2008, Issue3.
5.4-70	Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with <i>Plasmodium vivax</i> malaria treated with chloroquine. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 10. art. No.:CD004389. [DOI:10.1002/14651858.CD004389. pub3]
5.4-71	Galinski MR, Barnwell JW. Monkey malaria kills four humans. <i>Trend Parasitol.</i> 2009;25(5):200-04.
5.4-72	Garfield RM, Vermund SH. Changes in malaria incidence after mass drug administration in Nicaragua. <i>Lancet.</i> 1983;2(8348):500-503.
5.4-73	George JN, Sears DA, McCurdy PR, Conrad ME. Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. <i>J Lab Clin Med.</i> 1967; 70(1): 80-93.
5.4-74	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.

1.12 添付資料一覧

<SAR437613 プリマキンリン酸塩>

5.4-75	Greaves J, Price-Evance DA, Gilles HM. A selected ion monitoring assay for primaquine in plasma and urine. Biomedical mass spectrometry. 1979;6:109-12.
5.4-76	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.
5.4-77	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.
5.4-78	Nothern Territory Department of Health Centre for Disease Control. Guidelines for Malaria 6th Edition Setember 2012. 2012;4-9.
5.4-79	Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg.2006; 75(3): 402-415.
5.4-80	Hockwald RS, Arnold J, Clayman CB, Alving AS. Toxicity of primaquine in Negroes. J Am Med Assoc. 1952; 149(17): 1568-1570.
5.4-81	Hodgkinson R, Courtney KO, Haggerty M. Effect of intermittent administration of a combination of amodiaquin and primaquine (Camoprim) on the hematocrit of primaquine-sensitive and nonsensitive children. Am J Trop Med Hyg.1961; 10: 128-134.
5.4-82	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.
5.4-83	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.
5.4-84	Hsiang MS, Hwang J, Tao AR, Liu Y, Bennett A, Shanks GD, et al. Mass drug administration for the control and elimination of Plasmodium vivax malaria: an ecological study from Jiangsu province, China.Malar J.2013;12: 383.
5.4-85	池本文彦, 融太郎, 相島博, 桑田豊. 新規トリプタン, 安息香酸リザトリプタン(マクサルト®)の片頭痛治療への導入. 日薬理誌 2004;123:295-302.
5.4-86	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.
5.4-87	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.
5.4-88	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.
5.4-89	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.
5.4-90	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.
5.4-91	Khoo KK. The treatment of malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients in Sabah. Ann Trop Med Parasitol.1981; 75(6): 591-595.
5.4-92	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.
5.4-93	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

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-94	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
5.4-95	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
5.4-96	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
5.4-97	Kirkman HN, Crowell BB. Molecular deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in primaquine sensitivity. <i>Nature</i> . 1963;197:286-287.
5.4-98	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. <i>Korean J Parasitol</i> . 2006;44(3):221-228.
5.4-99	Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phophak N, Baird JK, Brittenham GM, Looareesuwan S. High-dose primaquine regimens against relapse of Plasmodium vivax malaria. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 2008; 78(5): 736-740.
5.4-100	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. <i>Indian J Pharmacol</i> . 2013;45(4):330-333.
5.4-101	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? <i>Clin Infect Dis</i> . 2012;55(8):e67-74.
5.4-102	Laloo 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. <i>Journal of Infection</i> . 2007;54:111-21.
5.4-103	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. <i>Lancet</i> . 2014;383:1049-58.
5.4-104	Looareesuwan S, Wilairatana P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Bussaratid V, et al. Chloroquine sensitivity of Plasmodium vivax in Thailand. <i>Ann Trop Med Parasitol</i> . 1999;93(3):225-230.
5.4-105	Looareesuwan S, Wilairatana P, Glanarongran R, Indravijit KA, Supeeranontha L, Chinnapha S, Scott TR, Chulay JD. Atovaquone and proguanil hydrochloride followed by primaquine for treatment of Plasmodium vivax malaria in Thailand. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> . 1999; 93(6): 637-640.
5.4-106	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. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> . 1999;93(4):433-438.
5.4-107	Luzzatto L, Poggi VE. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. <i>Hematology of Infancy and Childhood</i> . SH Orkin et al. Philadelphia Saunders. 2009; 883-907.
5.4-108	Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. <i>Br J Haemato</i> . 2014;164(4):469-480.
5.4-109	Maguire JD, Krisin, Marwoto H, Richie TL, Fryauff DJ, Baird JK. Mefloquine is highly efficacious against chloroquine-resistant Plasmodium vivax malaria and Plasmodium falciparum malaria in Papua, Indonesia. <i>Clin Infect Dis</i> .2006; 42(8): 1067-1072.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-110	Mandell GL, Benenet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Seventh edition Volume 2. CHURCHILL LIVINGSTONE. 2010;3451-54.
5.4-111	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. Pharmac. 1984;17:441-446
5.4-112	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.
5.4-113	Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations. Blood Cells Mol Dis.2012; 48(3): 154-165.
5.4-114	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.
5.4-115	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.
5.4-116	Myint HY, Berman J, Walker L, Pybus B, Melendez V, Baird JK, et al. Review: Improving the therapeutic index of 8-aminoquinolines by the use of drug combinations: review of the literature and proposal for future investigations. Am J Trop Med Hyg. 2011;85(6):1010-1014.
5.4-117	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.
5.4-118	小川 聡. 改訂第8版 内科学書. 中山書店. 2013;2:129-31.
5.4-119	Pannaciuoli I, Salvadio 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.
5.4-120	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.
5.4-121	Public Health Agency of Canada.Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009.2009; 10-47.
5.4-122	Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, Clemens R, White NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in Plasmodium vivax malaria. J Infect Dis.1994; 169(4):932-935.
5.4-123	Pukrittayakamee S, Chantra A, Simpson JA, Vanijanonta S, Clemens R, Looareesuwan S, et al. Therapeutic responses to different antimalarial drugs in vivax malaria. Antimicrob Agents Chemother.2000; 44(6): 1680-1685.
5.4-124	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.
5.4-125	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.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-126	Ramos Junior WM, Sardinha JF, Costa MR, Santana MS, Alecrim MG, Lacerda MV. Clinical aspects of hemolysis in patients with <i>P. vivax</i> malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. <i>Braz J Infect Dis.</i> 2010; 14(4): 410-412.
5.4-127	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/
5.4-128	Schlossberg, D. Reaction to primaquine. <i>Ann Intern Med.</i> 1980; 92(3): 435.
5.4-129	Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxycycline.1999; <i>Clin Infect Dis</i> 29(6): 1502-1506.
5.4-130	Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. A consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> malaria. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2000;62:393-5.
5.4-131	Shanks GD, Barnet A, Edstein MD, Rieckmann KH. Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. <i>Med J Aust.</i> 1995; 162(6): 306-307, 309-310.
5.4-132	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. <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2003;69(1):14-18.
5.4-133	Singh J, Ray AP, Misra BG, Nair, CP. Antirelapse treatment with primaquine and pyrimethamine. <i>Indian J Malariol.</i> 1954; 8(2): 127-136.
5.4-134	Singh B, Sung LK, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired <i>Plasmodium knowlesi</i> infections in human beings. <i>Lancet.</i> 2004;363:1017-24.
5.4-135	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. <i>Ann Intern Med.</i> 1998;129(3):241-244.
5.4-136	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. <i>Clin Infect Dis.</i> 1999;29(1):199-201.
5.4-137	Stevenson DD, McGerity JL. Simultaneous drug reactions in the same patient. Chloroquine-Primaquine sensitivity. <i>JAMA.</i> 1970; 212(4): 624-626.
5.4-138	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. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013;57(3):1128-1135.
5.4-139	立石智則, 名倉弘哲, 渡辺実, 麻生雅子, 白井浩昭, 溝呂木能浩, 他. Midazolamクリアランスの人種差—日本人と白人の比較— 臨床薬理. 1998;29:217-8.
5.4-140	Thong YH, Ferrante A, Rowan-Kelly B. Primaquine inhibits mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg.</i> 1978;72(5):537-539.
5.4-141	TOXNET 2014: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2
5.4-142	Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. <i>Eur J Med Chem.</i> 2009; 44(3): 937-953.
5.4-143	Vivona S, Brewer GJ, Conrad M, Alving AS. The concurrent weekly administration of chloroquine and primaquine for the prevention of Korean vivax malaria. <i>Bull World Health Organ.</i> 1961; 25: 267-269.
5.4-144	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 <i>Plasmodium vivax</i> malaria relapse. <i>Clin Infect Dis.</i> 2004;39(8):1095-1103.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-145	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
5.4-146	Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010. DRaCUGM Programme. Geneva, Switzerland, World Health Organization: pp. 1-115.
5.4-147	World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 2010;47-53.
5.4-148	World Health Organization. World malaria report : 2013. WHO Global Malaria Programme. 2013, Geneva, Switzerland.
5.4-149	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.
5.4-150	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 J Trop Med Hyg. 1999;61(6):973-977.
5.4-151	Wittmer JF. Aeromedical Aspects of Malaria Prophylaxis with Chloroquine- Primaquine. Aerosp Med. 1963;34: 944-947.
5.4-152	Yeramian P, Meshnick, SR Krudsood, S Chalermrut, K Silachamroon U, Tangpukdee N, Allen J, Brun R, Kwiek, JJ, Tidwell, R and Looareesuwan, S (2005). Efficacy of DB289 in Thai patients with Plasmodium vivax or acute, uncomplicated Plasmodium falciparum infections. J Infect Dis. 2005;192(2): 319-322.
5.4-153	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.
5.4-154	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.
5.4-155	Jittamala P et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and pyronaridine-artesunate in healthy adult Thai subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:505-13.
5.4-156	Karbwang, J et al. Pharmacokinetics of mefloquine in the presence of primaquine. Eur J Clin Pharmacol . 1992;42(5):559-560.
5.4-157	Na-Bangchang K et al. Absence of significant pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between artemether and quinoline antimalarials. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2000;25:171-8.
5.4-158	Back DJ et al. Selective inhibition of drug oxidation after simultaneous administration of two probe drugs, antipyrine and tolbutamide. Eur J Clin Pharmacol. 1988;34:157-63.
5.4-159	Back DJ et al. Pharmacokinetics of oral contraceptive steroids following the administration of the antimalarial drugs primaquine and chloroquine. Contraception. 1984;30:289-95.
5.4-160	Back DJ et al. Single dose primaquine has no effect on paracetamol clearance. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:203-5.
5.4-161	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.
5.4-162	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.
5.4-163	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.

1.12 添付資料一覧

〈SAR437613 プリマキンリン酸塩〉

5.4-164	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.
5.4-165	Benenet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition. Volume 1. Saunders. 2014; 3070-90.
5.4-166	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.
5.4-167	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.
5.4-168	Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria. 2014.
5.4-169	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.
5.4-170	World Health Organization. World malaria report : 2014. WHO Global Malaria Programme. 2014, Geneva, Switzerland.
5.4-171	World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. 2015.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名	
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	添加剤
3.2R	各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名	
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名	
5.2	臨床試験一覧表
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録