サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.1 緒言

Total number of pages: 4

目　　次

1　　緒言 **4**

図　目　次

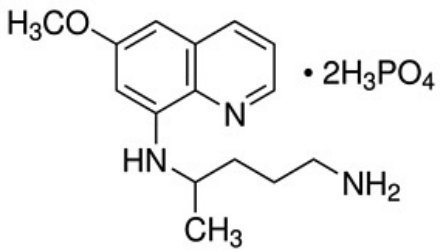
図 1 - プリマキンリン酸塩の構造式 4

1　緒言

プリマキンリン酸塩錠はプリマキンリン酸塩（8-[(4-Amino-1-methylbutyl) amino]-6-methoxyquinoline phosphate）を 26.3 mg（プリマキンとして 15 mg に相当）を含有する。

プリマキンは 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）を殺滅することにより再発予防を行う根治療法薬であり、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。その作用機序の一つとして、プリマキンあるいはプリマキンの代謝物によるミトコンドリアの電子伝達系の阻害が関与していると推定されている。

図 1 - プリマキンリン酸塩の構造式



相対分子量：455.34 （リン酸塩）、259.35（遊離塩基）

本申請において予定している「効能又は効果」及び「用法及び用量」を以下に示す。

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。

サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.2 薬理試験の概要文

Total number of pages: 32

目　　次

略号と用語の定義 6

1　まとめ 7

2　効力を裏付ける試験 11

2.1　効力を裏付ける試験 - *in vitro* 12

2.1.1　カニクイザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用 12

2.1.2　アカゲザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用（アトバコンとの比較） 12

2.2　効力を裏付ける試験 - *in vivo* 13

2.2.1　アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた治療効果確認試験 13

2.3　代謝物の薬理作用 14

2.3.1　*In vitro* 試験 - 培養細胞での *P. berghei* メロゾイト形成抑制 14

2.3.2　*In vivo* 試験 - *P. berghei* スポロゾイト投与マウスにおける増殖抑制 15

2.4　エナンチオマーの薬理作用 15

2.5　作用機序 16

2.5.1　ミトコンドリアへの作用 16

2.5.2　活性酸素による酸化的損傷 17

2.5.3　その他 17

3　副次的薬理試験 18

3.1　アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた感染確立予防効果確認試験 18

3.2　*P. falciparum* のガメトサイトに対する作用（*in vitro*） 20

3.3　*Pneumocystis carinii* に対する作用（*in vivo*） 20

4 安全性薬理試験 21

4.1 心血管系 21

4.1.1 HEK293 細胞の hERG への影響 21

4.1.2 ラット右心室乳頭筋活動電位及び心筋細胞 I_{Na}^{+}への影響 21

4.1.3 ラット心筋細胞の Ito（一過性外向き K^{+}電流）への影響 23

4.1.4 アセチルコリン感受性カリウム電流（$I_{K.ACh}$）への影響 23

4.1.5 モルモット心筋への影響 23

4.1.6 麻酔イヌにおける血流、血圧への影響 24

4.2 呼吸系 25

4.2.1 麻酔イヌにおける肺抵抗、肺コンプライアンス測定 25

4.3 中枢系 25

5 薬力学的薬物相互作用試験 26

6 考察及び結論 27

7 図表 29

参 考 文 献 30

表　目　次

表 1 - 薬理試験 11

表 2 - 培養サル肝細胞感染後の *P. cynomolgi* M に対する殺作用 12

表 3 - *P. cynomolgi* M 株スポロゾイト感染アカゲザルにおける治療効果 14

表 4 -プリマキン関連物質の *P. berghei* メロゾイト形成抑制効果 15

表 5 - エナンチオマーの薬理作用 16

表 6 - アカゲザルへの *P. cynomolgi* M 株スポロゾイト接種による感染確立予防効果 19

表 7 - ラット右室乳頭筋活動電位に対するプリマキンの影響 22

表 8 - 麻酔イヌの血流、血圧に対するプリマキンの影響 24

表 9 - 麻酔イヌの肺抵抗、肺コンプライアンスに対するプリマキンの影響 25

図　目　次

図 1 - P.vivax の生活環と抗マラリア薬の作用点 7

図 2 - 肝細胞内 *P. cynomolgi* M に対する殺作用用量反応曲線 12

図 3 - 肝細胞内 *P. cynomolgi* に対する殺作用 13

図 4 - プリマキンの *in vitro* での *Pneumocystis carinii* 増殖抑制 20

図 5 - HEK293 細胞におけるプリマキンの hERG 電流阻害 21

図 6 - ラット心室心筋細胞の I_{Na}^{+}への影響 22

図 7 - ラット心室筋細胞におけるプリマキンの Ito 振幅及び電荷への影響 23

図 8 - モルモット摘出左心房の拍動及び収縮力へのプリマキンの影響 24

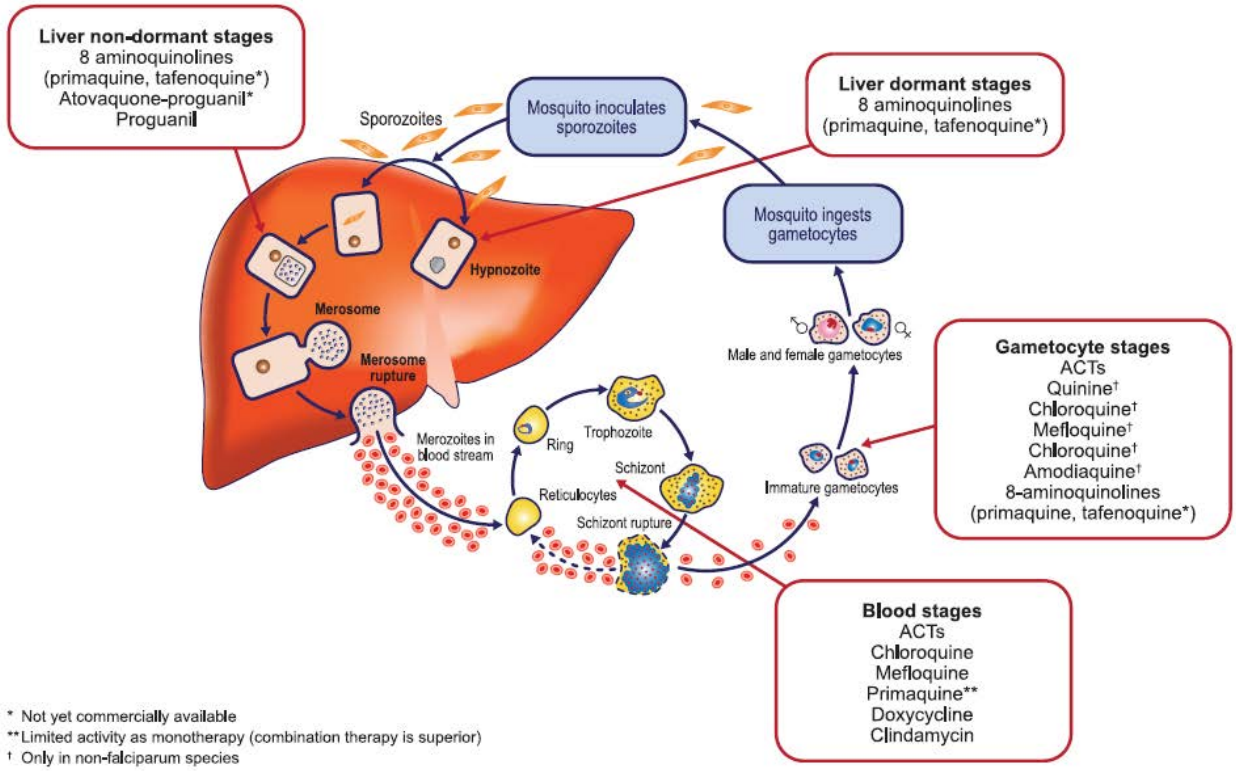
略号と用語の定義

APA	活動電位振幅（action potential amplitude）
APD_{30}	30%再分極時の活動電位持続時間（Action Potential Duration at 30%）
APD_{90}	90%再分極時の活動電位持続時間（Action Potential Duration at 90%）
dV/dt%	対照群と比較した膜電位変化の比（rate of change of membrane potential expressed as per cent of control）
CYP	シトクローム P450（cytochrome P450）
ED_{50}	50%有効量（median effective dose）
GLP	安全性に関する非臨床試験の実施の基準（good laboratory practice）
IC_{50}	50%阻害濃度（half maximal [50%] inhibitory concentration）
IC_{90}	90%阻害濃度（90% inhibitory concentration）
$I_{K.Ach}$	アセチルコリン感受性カリウム電流（acetylcholine-receptor-operated potassium current）
P. berghei	ネズミマラリア（Plasmodium berghei）
P. cynomolgi	サルマラリア（Plasmodium cynomolgi）
P. falciparum	熱帯マラリア（Plasmodium falciparum）
P. knowlesi	二日熱マラリア（Plasmodium knowlesi）
P. ovale	卵形マラリア（Plasmodium ovale）
P. vivax	三日熱マラリア（Plasmodium vivax）
RPM	静止電位（resting membrane potential）
WHO	世界保健機関（world health organization）

1　まとめ

マラリアは *Plasmodium* 属の寄生性原虫が原因の感染症で、ヒトの病原体となるものはながらく熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum*）、三日熱マラリア原虫（*P. vivax*）、四日熱マラリア原虫（*P. malariae*）、卵形マラリア原虫（*P. ovale*）の4種類であったが、近年、サルに感染する二日熱マラリア原虫（*P. knowlesi*）が5種類目として注目を集めている。*P. vivax* と *P. ovale* では、肝臓内で緩徐に発育するヒプノゾイト（休眠体）とよばれる発育ステージの存在が知られている（図 1）(1)。ヒプノゾイトは数年～数十年間肝臓内に残存し、このヒプノゾイトを死滅させない限り、たとえ末梢血液中の原虫が消滅したとしても、感染者は何度も何度も再発を繰り返す。そのため、ヒプノゾイトを形成する三日熱マラリアと卵形マラリアの治療では、クロロキンあるいはヒドロキシクロロキンのような末梢血液中の原虫に対する抗マラリア剤を使用した後に、肝臓内ヒプノゾイトに効果を示す薬剤を使用しなければならない(2)。

図 1 - P.vivax の生活環と抗マラリア薬の作用点



（文献 1 の Figure 1 を引用）

本申請にあたって社内で実施された非臨床薬理、安全性薬理試験は存在しないため、全て文献情報を用いて評価した。そのため、安全性薬理試験は、GLP 基準に準拠して実施された試験ではない。

非臨床試験のうち *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験については *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、主にサルに感染するマラリア原虫である *P. cynomolgi* を用いた試験の結果から評価した。*P. vivax* は *P. cynomolgi* の宿主転換によってヒト寄生性となり、サルへの感染能力を失ったものであるが、両者共にヒプノゾイトを形成し、ゲノム構成も類似している(3)。

以下にプリマキンの薬理作用についてのまとめを記載する。

効力を裏付ける試験 - *in vitro*

カニクイザル及び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、肝細胞内のヒプノゾイトと判断される 1 個の核を有する小型原虫に対するプリマキンの殺作用が示された。

効力を裏付ける試験 - *in vivo*

アカゲザルに *P. cynomolgi* のスポロゾイトを接種した後に血液ステージ原虫を確認した感染確立モデルにおいて、プリマキン 3 及び 6 mg/kg/日の 7 日間投与で投与動物が全例治癒した（血液ステージ原虫が消失し、再発も認められなかった）。

代謝物

ネズミマラリア原虫 *P. berghei* のメロゾイト形成に対する作用を見た *in vitro* 試験ではプリマキン及び代謝物間に効力の差が見られ、マウスへの *P. berghei* のスポロゾイト投与後増殖に対する作用を見た *in vivo* 試験では、プリマキンが薬効を示すには代謝されることが重要であることが示唆された。

エナンチオマー

ネズミマラリア原虫感染マウスの血液シゾントに対するエナンチオマー効力比較を行ったところ、(-)-体のほうが効力が弱かった。

作用機序

プリマキンで処理した *P. falciparum* のガメトサイト（生殖母細胞）のミトコンドリアに形態変化が認められたが、ミトコンドリア電子伝達系に対する阻害作用が本薬のヒプノゾイトに対する作用にどの程度寄与しているかは不明である。一方、G6PD 欠損症の人のマラリア感染に関する疫学調査の結果から、プリマキン投与後に生じる活性酸素による酸化的ストレスが薬効に寄与している可能性があると考えられた。

副次的薬理試験

プリマキンが *P. falciparum* のガメトサイト、*Pneumocystis carinii* に対する殺作用を有していることが示された。

安全性薬理試験

プリマキンは用量依存的に HEK293 細胞の hERG 電流を抑制し、ラット心筋細胞の Ito（一過性外向き K^+電流）振幅を減少及び Ito 電荷を減少させ、$I_{Na}{}^+$を抑制した。麻酔イヌにおいてはプリマキンの静脈内投与で大動脈血圧低下、冠血管抵抗低下、右心室収縮力低下が認められた。麻酔イヌへのプリマキン静脈内投与で肺抵抗、肺コンプライアンスへの影響は認められなかった。一般毒性試験におい

てイヌで嘔吐、食欲不振、サルで不穏、嘔吐、食欲不振が認められているが、中枢への直接的な作用なのか、間接的な作用なのかは不明である。

2　効力を裏付ける試験

プリマキンの非臨床薬理を複数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果から評価した。
評価した薬理試験の概要を表 1に示す。

表 1 - 薬理試験

試験の種類	投与経路、他		試験系	著者（年） [資料番号]
効力を裏付ける試験	*In vitro*		カニクイザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用	Dembele L (2011)
	In vitro		アカゲザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用（アトバコンとの比較）	Voorberg-van der Wel A (2013)
	In vitro		代謝物の薬理作用	Bates MD (1990)
	経口投与（7 日間）		アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた治療効果確認試験	Schmidt LH (1982)
	経口投与（3 日間）		代謝物の薬理作用	Pybus BS (2013)
	経口投与（3 日間）		エナンチオマーの薬理作用	Nanayakkara NP (2014)
	In vitro 他		作用機序	Vale N ら (2009) Rodrigues T ら (2012) Lanners HN ら(1991) Vaidya AB (1993) Warhurst DC (1984) Beutler E (2008) Beutler E ら(2007) Whichard LP ら(1968) Schwartz AL ら(1985)
副次的薬理試験	経口投与（1 回、2 回連日、3 日あけて 2 回、10 回連日）		アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた感染確立予防効果確認試験	Schmidt LH (1982-2)
	In vitro		*P. falciparum* のガメトサイトに対する作用	Lelievre J (2012)
	In vitro		*Pneumocystis carinii* に対する殺作用	Queener SF (1988)
安全性薬理試験	心血管系	*In vitro*	HEK293 細胞の hERG への影響	Kim KS (2010)
		In vitro	ラット右室乳頭筋活動電位及び心筋細胞 I_{Na}^{+}への影響	Orta-Salazar G (2002)
		In vitro	ラット心筋細胞の Ito（一過性外向き K^{+}電流）への影響	Wagner M (2010)
		In vitro	アセチルコリン感受性カリウム電流（$I_{K.ACh}$）への影響	Hara Y (2002)
		In vitro	モルモット心筋への影響	Marshall RJ (1978)
		静脈内投与	麻酔イヌにおける血流、血圧への影響	Ramirez MA (1972)
	呼吸系		麻酔イヌにおける肺抵抗、肺コンプライアンス測定	Ramirez MA (1972)
	中枢		（毒性試験データを元に考察）	-

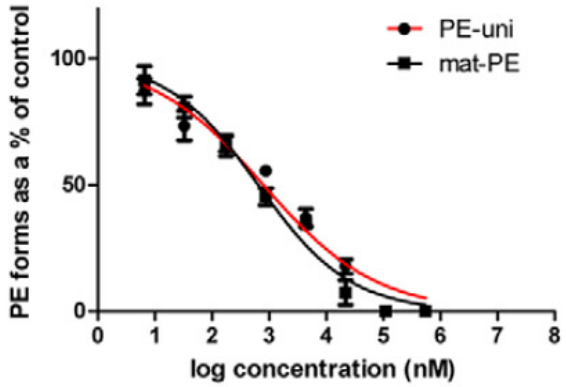
2.1　効力を裏付ける試験 - *in vitro*

2.1.1　カニクイザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用

Dembele L ら（2011）(4)

P. cynomolgi M（Mulligan）株のスポロゾイトをカニクイザルの培養肝細胞に感染させた 5 日目から 3 日間、種々の濃度のプリマキンで処理し、8 日目に固定し、細胞内の原虫を smaller uninucleate pre-erythrocytic form（PE-uni：核が 1 個。著者らはヒプノゾイトと判断）と mature form（mat-PE：核が 2 つ以上）に分類し、それぞれに対する殺作用を観察したところ、両方に対する殺作用が認められた。結果を図 2及び表 2に示す。

図 2 - 肝細胞内 *P. cynomolgi* M に対する殺作用用量反応曲線



PE-uni：pre-erythrocytic form、mat-PE：mature form（文献の Figure 3 を部分引用）

表 2 - 培養サル肝細胞感染後の *P. cynomolgi* M に対する殺作用

	IC_{50} in µmol/L (95% CI)	
	Pre-erythrocytic form（核が 1 個）	**Mature form（核が 2 つ以上）**
P. cynomolgi M	0.80 (0.55–1.17)	0.65 (0.50–0.85)

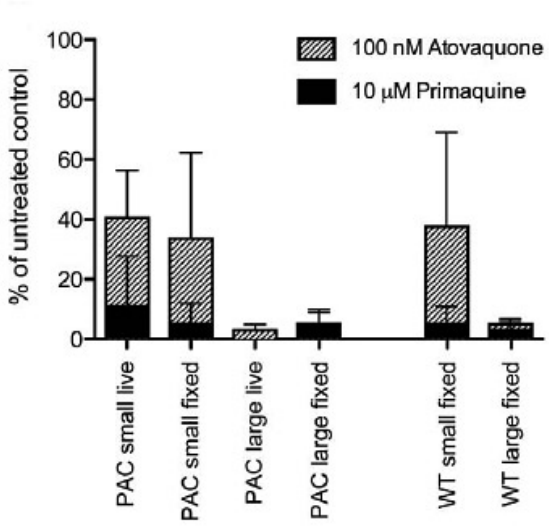
（文献の Table 1 を改変引用）

2.1.2　アカゲザル肝細胞に感染した *P. cynomolgi* に対する殺作用（アトバコンとの比較）

Voorberg-van der Wel A ら（2013）(5)

P. cynomolgi の野生株と、原虫を固定せず生きたまま観察できるようにするため蛍光マーカーとしてプラスミド（pPcyC-PAC-GFP$_{hsp70}$-mCherry$_{ef1\alpha}$）を導入した株のスポロゾイトをアカゲザルの培養肝細胞に感染させた後 6 日間、10 µmol/L のプリマキンで処理し、肝臓ステージ原虫 small form（核が 1 個。著者らはヒプノゾイトと判断）と large form（large multinucleate liver stage）に対する殺作用を調べた。細胞を固定せずに GFP 及び mCherry 蛍光陽性細胞を観察、あるいはメタノール固定してから HSP70.1 抗体で染色して陽性細胞を観察し、細胞数を計測したところ、野生株、蛍光マーカー導入株共にプリマキンによる殺作用が認められ（休眠体原虫数が対照群の 10%程度に減少）、その作用は 100 nmol/L のミトコンドリア電子伝達系阻害剤であるアトバコンよりも強かった（蛍光マーカープラスミド導入の影響も無かった）。

図 3 - 肝細胞内 *P. cynomolgi* に対する殺作用



注：蛍光マーカープラスミド導入の影響の有無を見るために野生株との比較を行っている。
PAC : 蛍光マーカー遺伝子導入株、WT : 野生株、live: GFP and mCherry positive、fixed: HSP70.1 staining after fixation
（文献の Figure 2C を引用）

2.2 効力を裏付ける試験 - *in vivo*

2.2.1 アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた治療効果確認試験

Schmidt LH ら（1982-1）(6)

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

したと判断した。プリマキン 3、6 mg/kg/日の 7 日間投与で全例治癒したが、0.375、0.75、1.5 mg/kg/日投与では再発する動物が認められた。0.375 mg/kg/日投与では赤血球から原虫が消失しない動物も認められた（表 3）。

表 3 - *P. cynomolgi* M 株スポロゾイト感染アカゲザルにおける治療効果

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

*: 2 例については投与期間中継続して血中に原虫が認められた（文献の TABLE 9 を改変引用）

2.3 代謝物の薬理作用

代謝物の薬理作用を調べた試験として *P. vivax*、*P. ovale* あるいは *P. cynomolgi* を用いたものがないため、*P. berghei* を用いた試験の結果を示す。

2.3.1 *In vitro* 試験 - 培養細胞での *P. berghei* メロゾイト形成抑制

Bates MD ら（1990）(7)

In vitro 試験として、プリマキンの代謝物を含む関連物質について *P. berghei* のメロゾイト形成抑制作用が調べられている。HepG2-A16 細胞に *P. berghei* のスポロゾイトを感染させた後に薬剤処理後 68 時間目における培養液中に放出されたメロゾイト数を測定し、効力の指標とした。プリマキン（ED_{50} = 3.8 µmol/L）と比べて代謝物のカルボキシルプリマキンは効力が弱く（ED_{50} = 52.9 µmol/L）、同じく代謝物の 5-ヒドロキシプリマキン（ED_{50} = 3.3 µmol/L）及び 6-デスメチルプリマキン（ED_{50} = 3.5 µmol/L）では同等、5-ヒドロキシ-6-デスメチルプリマキンでは強かった（ED_{50} = 0.2 µmol/L）（表 4）。

表 4 -プリマキン関連物質の *P. berghei* メロゾイト形成抑制効果

被験物質	ED_{50} (µmol/L)
プリマキン	3.8
カルボキシルプリマキン	52.9
5-ヒドロキシプリマキン	3.3
6-デスメチルプリマキン	3.5
5-ヒドロキシ-6-デスメチルプリマキン	0.2

（文献の TABLE 1 を改変引用）

2.3.2 *In vivo* 試験 - *P. berghei* スポロゾイト投与マウスにおける増殖抑制

Pybus BS ら（2013）(8)

In vivo 試験として、C57BL/6 野生型マウス及びマウス CYP2D（ヒト CYP2D6 のオーソログ CYP2D22 を含む）遺伝子ノックアウトマウスにルシフェラーゼ導入 *P. berghei* のスポロゾイトを静脈内投与して感染させた後にプリマキンを 20 mg/kg/日を 3 日間経口投与し、全身蛍光測定によりその増殖を調べたところ、野生型では全例（5/5）で原虫は認められなかったが、ノックアウトマウスでは原虫の全身性播種が認められた。また、CYP2D ノックアウト後にヒト CYP2D6 遺伝子をノックインした C57BL/6 マウスでは不完全ではあるが、播種抑制が認められた。*In vitro* 代謝試験として、プリマキンを CYP2D6 と混合したところフェノール系代謝産物が生じ、CYP2D6 阻害剤のパロキセチンを加えるとその生成が抑制された。以上のことから、この試験系においては CYP2D6 によるフェノール系代謝産物が薬効に寄与していることが示唆された。

2.4 エナンチオマーの薬理作用

Nanayakkara NP（2014）(9)

ネズミマラリア原虫感染マウスの血液シゾントに対するエナンチオマー効力比較が行われている。雄マウス（Swiss Webster）に *P. berghei*（NK-65 株）を腹腔内投与して感染させ、その 2 時間後（Day 0）、1 日後、2 日後にプリマキンを経口投与し、その治療効果（Day 28 までの生存率及び Day 5 及び Day 7 における血中の原虫の有無で判定）を調べたところ、(-)-体のほうが効力が弱かった。

表 5 - エナンチオマーの薬理作用

Compound	Dose, mg/kg/day (×3 days)	% parasitemia suppression[a] Day 5	Day 7	Survival[b]; day(s) of death (MST)[c]	No. cured/no. treated[d]
Primaquine	11.1	97.47 ± 4.47	54.91 ± 39.25	3/5; 21, 21, 28, 28, 28 (25.2 ± 3.8)	0/5
	33.3	100	100	5/5; (>28)	0/5
	100	100	100	5/5; (>28)	4/5
(+)-Primaquine	11.1	79.85 ± 20.65	70.64 ± 13.96	0/5; 15, 18, 18, 21, 21 (18.6 ± 2.5)	0/5
	33.3	100	100	4/5; 24, 28, 28, 28, 28 (27.2 ± 1.8)	0/5
	100	100	100	5/5; (>28)	2/5
(−)-Primaquine	11.1	13.34 ± 39.01	32.30 ± 23.35	0/5; 12, 14, 14, 18, 18 (15.2 ± 2.7)	0/5
	33.3	90.35 ± 13.89	46.04 ± 37.02	4/5; 8,28,28,28,28 (24.0 ± 8.9)	0/5
	100	100	100	5/5; (>28)	2/5
Vehicle				0/5; 5/14/17/17/17 (14.0 ± 5.2)	0/5

[a] Percent suppression of parasitemia was calculated by considering the mean parasitemia in the vehicle control to be 100%. Values are means ± SD of results for five animals.
[b] Number of animals that survived day 28/total animals in group (day of death postinfection).
[c] MST, mean survival time (days). Values are means ± SD of results for five animals.
[d] Number of mice without parasitemia (cured) till day 28 postinfection.

（文献の TABLE 1 を引用）

2.5 作用機序

プリマキンの作用機序については十分な解明がなされていないが、推察される機序として、ミトコンドリアへの作用、活性酸素による酸化的損傷、等について以下に記載する。

2.5.1 ミトコンドリアへの作用

Vale N ら（2009）(10)
Rodrigues T ら（2012）(11)
Lanners HN ら（1991）(12)
Vaidya AB（1993） (13)
Warhurst DC（1984）(14)

プリマキンのマラリア原虫に対する作用機序の一つとして、プリマキンあるいはプリマキンの代謝物によるミトコンドリアの電子伝達系の阻害が関与していると推定されている(10)(11)。Lanners が実施した試験で、ヒプノゾイトではないが、*P. falciparum* のガメトサイト（生殖母細胞）をプリマキンで処理して電子顕微鏡で観察したところ、ミトコンドリアの形態変化（膨潤、マトリックス構造消失）が認められた(12)（*P. falciparum* のガメトサイトに対する作用については 3.2 項も参照のこと）。ミトコンドリア電子伝達系に対する阻害作用部位については、プリマキンを含む 8-アミノキノリンは bc1 複合体（複合体 III）の Q_o あるいは Q_i 部位に結合し、機能を阻害していると考えられているが(13)、本薬のヒプノゾイトに対する作用にどの程度寄与しているかは不明である。ヒプノゾイドへの作用に関して、Warhurst は、休眠中であるがエネルギーは消費しており、かつ休眠中である故にダメージを

受けたミトコンドリアを正常なものに置換えることができず、死滅するのではないかと考察している(14)。

2.5.2 活性酸素による酸化的損傷

Beutler E（2008）(15)
Beutler E ら（2007）(16)

G6PD 欠損症の人はマラリアに感染しにくいことが疫学調査により明らかになっており、さらに、正常及び G6PD 欠損の赤血球を半々に持つヘテロ接合欠損女性においては G6PD 欠損赤血球と比べて正常な赤血球に原虫の感染がより多く認められている(15)。その理由として G6PD 欠損赤血球内の酸化的ストレス増加による原虫の増殖抑制、あるいは G6PD 欠損により酸化的損傷を受けた赤血球（原虫を内部に含む）が食作用により除去されやすくなっていると推察されている(16)。このことから、本剤を投与した場合、投与後に生じる活性酸素による酸化的ストレス（[Module 2.6.6.8.1 血液毒性] の項参照）が薬効に寄与している可能性があると考えられた。

2.5.3 その他

Whichard LP ら（1968）(17)
Schwartz AL ら（1985）(18)

核酸との結合(17)、細胞内の酸性コンパートメントへの蓄積(18)といった性質もプリマキンの薬理作用に関与している可能性があるが、その詳細は不明である。

3　副次的薬理試験

3.1　アカゲザル *P. cynomolgi* 感染モデルを用いた感染確立予防効果確認試験

Schmidt LH ら（1982-2）(19)

本申請における本剤の適応疾患は「三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫（休眠体：ヒプノゾイト）を殺滅する根治療法（再発予防）」であるが、サルを用いた感染確立予防効果が検討されているので、その結果を示す。

P. cynomolgi M 株スポロゾイトを接種したアカゲザルにプリマキンを 1 回（1.5 mg/kg）、2 回連日（1.5 mg/kg/日）、3 日あけて 2 回（0.188、0.375、0.75、1.5 mg/kg/日）、原虫接種日から投与開始日をずらしながら投与したところ、接種日から投与を開始した群でより高い予防効果が認められた（表 6）。0.188、0.375、0.75、1.5 mg/kg/日を原虫接種前日から接種後 8 日目まで 10 回反復投与した試験では、0.375 mg/kg/日以上の投与で全例に予防効果が認められた（表 6）。

表 6 - アカゲザルへの *P. cynomolgi* M 株スポロゾイト接種による感染確立予防効果

予防レジメ				保護が認められた動物数/接種動物数 (%)	寄生虫血症の顕性化*を遅らせた平均日数（±SD）
投与回数	スポロゾイト接種日から何日目に投与したか	1 日投与量 (mg/kg/日)	総投与量 (mg/kg)		
1	0	1.5	1.5	2/3 (67)	29.0
	1	1.5	1.5	0/3 (0)	12.7 (9.1)
	2	1.5	1.5	0/3 (0)	6.7 (1.2)
	3	1.5	1.5	0/2 (0)	2.5
	4	1.5	1.5	0/2 (0)	3.0
	5	1.5	1.5	0/2 (0)	3.0
	6	1.5	1.5	0/2 (0)	3.0
	7	1.5	1.5	0/2 (0)	5.0
	8	1.5	1.5	0/2 (0)	7.5
2	0, 1	1.5	3.0	2/2 (100)	-
	2, 3	1.5	3.0	0/2 (0)	12.5
	4, 5	1.5	3.0	0/2 (0)	11.0
	6, 7	1.5	3.0	0/2 (0)	12.0
	8, 9	1.5	3.0	0/2 (0)	23.5
	0, 4	0.188	0.376	1/28 (3.6)	2.2 (2.2)
	0, 4	0.375	0.75	7/17 (41)	8.0 (6.2)
	1, 5	0.375	0.75	1/4 (25)	1.0
	2, 6	0.375	0.75	0/4 (0)	6.3 (10.5)
	3, 7	0.375	0.75	0/4 (0)	1.0
	0, 4	0.75	1.5	9/17 (53)	6.0 (2.9)
	1, 5	0.75	1.5	3/27 (11)	2.6 (1.3)
	2, 6	0.75	1.5	1/4 (25)	1.7 (0.6)
	3, 7	0.75	1.5	0/4 (0)	2.0 (1.4)
	0, 4	1.5	3.0	16/16 (100)	-
	1, 5	1.5	3.0	6/6 (100)	-
	2, 6	1.5	3.0	3/6 (50)	7.0 (3.6)
	3, 7	1.5	3.0	0/6 (0)	10.3 (8.4)
	4, 8	1.5	3.0	0/4 (0)	10.8 (2.2)
10	-1, 0-8	0.188	1.88	3/9 (33)	8.2 (3.1)
		0.375	3.75	9/9 (100)	-
		0.75	7.5	13/13 (100)	-
		1.5	15.0	9/9 (100)	-

*: 対照群としてプリマキンを投与していない 18 匹のサルにスポロゾイトを接種したところ、寄生虫血症の前顕性期間は 10 匹が 9 日、8 匹が 10 日であったことから、全例が 9 日目に顕性化したと仮定した。（文献の TABLE 7 を改変引用）

3.2 *P. falciparum* のガメトサイトに対する作用（*in vitro*）

Lelievre J ら（2012）(20)
WHO（2012）(21)

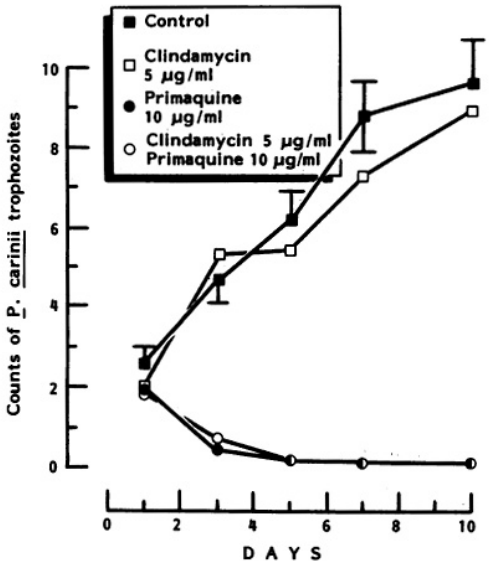
本剤はヒトでの熱帯マラリア（*P. falciparum*）のガメトサイト殺滅効果も有することが確認されており、WHO もガメトサイト殺滅薬としてアルテミシンとの併用使用を推奨している(21)。細胞内 ATP 量減少を効果の指標とした *In vitro* 試験の結果、プリマキンの *P. falciparum* のガメトサイト（ステージ IV～V）に対する IC_{50} は 20.9 µmol/L であった (20)。

3.3 *Pneumocystis carinii* に対する作用（*in vivo*）

Queener SF ら（1988）(22)
NIH （2013）(23)

ヒトのニューモシスチス肺炎の治療のため、本剤がクリンダマイシンと併用投与される場合がある(23)。ラットのニューモシスチス肺炎の原因菌である *Pneumocystis carinii* のトロフォゾイトに対して、プリマキンは 10 µg/mL（38.6 µmol/L）の濃度で増殖を抑制した（図 4）(22)。

図 4 - プリマキンの *in vitro* での *Pneumocystis carinii* 増殖抑制



Control：標準培養液のみで培養、縦軸：塗抹スライド標本の 1 視野中菌数。4×10^5 倍すると培養液上清 1 mL 中の菌数に相当（文献の FIG. 1 を引用）

4　安全性薬理試験

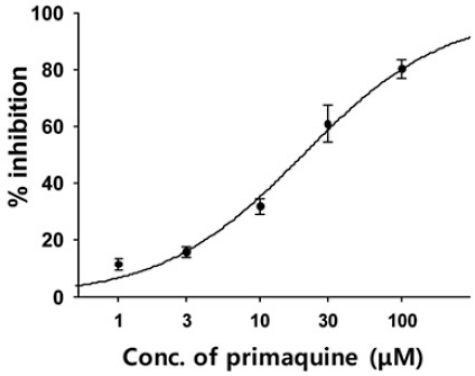
4.1　心血管系

4.1.1　HEK293 細胞の hERG への影響

Kim KS ら（2010）(24)

プリマキンは用量依存的に HEK293 細胞の hERG 電流を抑制した（IC_{50}=21.5 µmol/L）（図 5）。

図 5 - HEK293 細胞におけるプリマキンの hERG 電流阻害



n=4（文献の Fig. 1B を引用）

また、プリマキンは S6 残基変異（F656A 及び Y652A）と極部変異（T623A）hERG チャネルを阻害したことから、S6 残基及び極部はプリマキンの結合とは関連がないことが示唆された。

4.1.2　ラット右心室乳頭筋活動電位及び心筋細胞 I_{Na}^{+}への影響

Orta-Salazar G ら（2002）(25)
Salinas-Stefanon EM ら (2011) (26)

ラット右心室乳頭筋活動電位に対し、プリマキンは 10 及び 30 µmol/L の濃度で APD_{30}、APD_{90} へ影響しなかったが、dV/dt%が減少した（表 7）(25)。

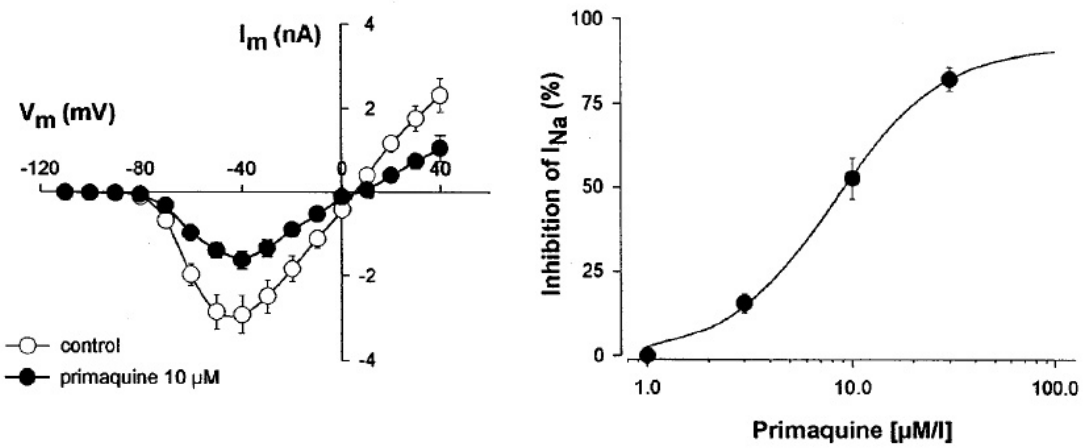
表 7 - ラット右室乳頭筋活動電位に対するプリマキンの影響

	APA (mV)	dV/dt%	APD30 (ms)	APD90 (ms)	RPM (mV)
Control	110±4.0	100	8.1±2	45±8.0	-82.5±1
プリマキン 10 µmol/L	104.1±3.0	62.9±1.0**	7.7±0.5	46±6.1	-84±2.2
プリマキン 30 µmol/L	107.1±4.0	25.8±5.5***	7.9±1.0	48.5±6	-84±2.3
Washout	105.2±3.5	73.9±6.2	7.2±1.2	46±5.3	-84±3.2

APA：活動電位振幅、dV/dt：対照群と比較した膜電位変化の比、APD_{30}、APD_{90}：30%あるいは 90%再分極時の活動電位持続時間、RPM：静止電位、平均±標準誤差、**P<0.01、***P<0.001 (n=11) Student's t-test
（文献の Table 1 を改変引用）

次にラット心臓心室自由壁から単離した心筋細胞に対し、プリマキンは 10 µmol/L で I_{Na}^{+}を抑制した。Kd は 8.2 µmol/L であった（図 6）(25)。

図 6 - ラット心室心筋細胞の I_{Na}^{+}への影響



左：10 µmol/L のプリマキンで処理した 7 つの心筋細胞における平均（± 標準誤差）I_{Na}+電流と電圧の関係
右：プリマキンの I_{Na}+阻害作用（濃度反応曲線）（文献の Figure 3C、3D を引用）

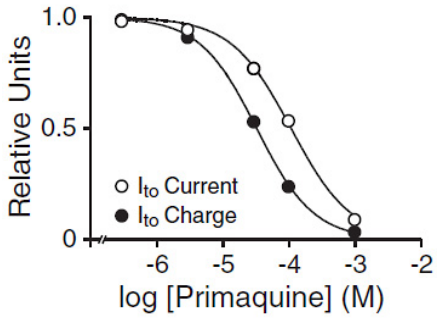
また、同グループが行った別の試験において、プリマキンはナトリウムチャネル外口部、ドメイン II のトリプトファン W756 に選択的に結合することが示唆された(26)。

4.1.3 ラット心筋細胞の Ito（一過性外向き K^+電流）への影響

Wagner M ら（2010）(27)

雌 Wistar ラットの左心室自由壁から単離した心筋細胞に対し、プリマキンは Ito（一過性外向き K^+電流）振幅を減少（IC_{50}=117.6 ± 8.1 µmol/L）及び Ito 電荷を減少（IC_{50}=33.3 ± 1.8 µmol/L）させた（図 7）。

図 7 - ラット心室筋細胞におけるプリマキンの Ito 振幅及び電荷への影響



23≤n≤42（文献の Fig. 1B を引用）

4.1.4 アセチルコリン感受性カリウム電流（$I_{K.ACh}$）への影響

Hara Y ら（2002）(28)

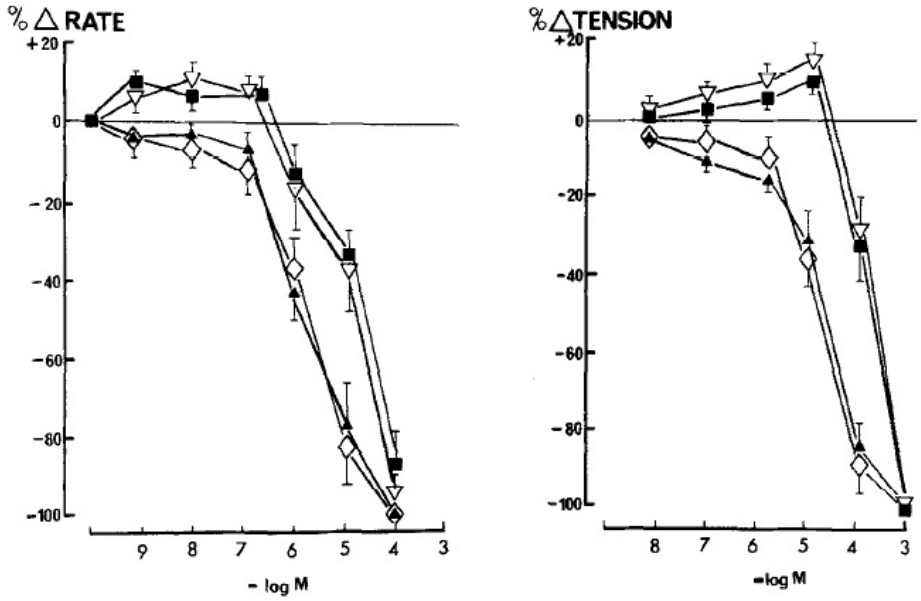
モルモット心房から単離した心筋細胞に対し、プリマキンはカルバコール（1 µmol/L）で誘導されたアセチルコリン感受性カリウム電流（$I_{K.ACh}$）（IC_{50} = 2.5 ± 0.7 µmol/L）及び GTP-γS により活性化された $I_{K.ACh}$（IC_{50} = 13 ± 5.4 µmol/L）を濃度依存的に減少させた。この結果から、プリマキンはムスカリン受容体を阻害することにより抗コリン性の作用を示していることが示唆された。

4.1.5 モルモット心筋への影響

Marshall RJ ら（1978）(29)

モルモット摘出左心房における拍動数への影響を見た試験では、プリマキンは10^{-9}～5×10^{-7} mol/L で 10%程度増加、それより上の濃度では減少し、10^{-4} mol/L ではほとんど拍動しなかった。収縮力への影響を見た試験では、10^{-7}～10^{-5} mol/L で 10～20%程度増加、それより上の濃度（10^{-4}～10^{-3} mol/L）では減少し、10^{-3} mol/L ではほとんど収縮しなかった（図 8）。

図 8 - モルモット摘出左心房の拍動及び収縮力へのプリマキンの影響



▽：プリマキン、■：クロロキン、▲：プログアニル、◇：ピリメタミン

6 回の測定の平均±標準誤差（文献の FIG 1 を引用）

4.1.6 麻酔イヌにおける血流、血圧への影響

Ramirez MA ら（1972）(30)

麻酔イヌにおいて 10 mg/kg の用量のプリマキン静脈内投与で大動脈血圧低下、冠血管抵抗低下、右心室収縮力低下が認められた。

表 8 - 麻酔イヌの血流、血圧に対するプリマキンの影響

プリマキン投与量 (mg/kg)	肺動脈血圧 (mm Hg)	大動脈血圧 (mm Hg)	心血流量 (mL/min)	冠血管抵抗 (mm Hg /mL/min)	右心室収縮力 (g)
0 (Control)	17.0 ± 2.0	69 ± 12	93 ± 31	1.27 ± 0.59	111 ± 10
0.001	19.0 ± 2.0	75 ± 20	99 ± 28	1.10 ± 0.70	108 ± 16
0.01	17.0 ± 2.0	68 ± 19	94 ± 29	1.12 ± 0.53	103 ± 12
0.1	18.0 ± 1.0	58 ± 18	97 ± 28	0.80 ± 0.39	103 ± 15
1	15.0 ± 2.0	59 ± 12	97 ± 29	0.85 ± 0.35	91 ± 16
10	14.0 ± 5.0	34* ± 17	89 ± 25	0.67* ± 0.36	65* ± 28

平均±標準誤差（n=12）、*: p<0.05 （文献の TABLE 1 を改変引用）

4.2 呼吸系

4.2.1 麻酔イヌにおける肺抵抗、肺コンプライアンス測定

Ramirez MA ら（1972）(30)

麻酔イヌにおいて 0.001～10 mg/kg の用量のプリマキン静脈内投与で肺抵抗、肺コンプライアンスを測定したところ、変化は認められなかった。

表 9 - 麻酔イヌの肺抵抗、肺コンプライアンスに対するプリマキンの影響

プリマキン投与量 (mg/kg)	肺抵抗 (cm H_2O/L/sec)	肺コンプライアンス (mL/cm H_2O)
0 (Control)	9.8 ± 2.0	19.8 ± 3.0
0.001	7.6 ± 1.0	23.0 ± 4.0
0.01	10.2 ± 1.0	19.7 ± 3.0
0.1	10.5 ± 2.0	20.1 ± 3.0
1	10.8 ± 2.0	19.8 ± 3.0
10	10.5 ± 2.0	21.5 ± 1.5

平均±標準誤差（n=12）（文献の TABLE 1 を改変引用）

4.3 中枢系

中枢系に関する安全性薬理試験は実施していない。毒性試験の一般状態としてビーグル犬 28 日間反復経口投与毒性試験 [Module 2.6.6.3.2] の 3、9 mg/kg/日投与で嘔吐、食欲不振、アカゲザル 14 日間反復経口投与毒性試験[Module 2.6.6.3.5] の 24 mg/kg/日投与で不穏、食欲不振、28 日間反復経口投与毒性試験[Module 2.6.6.3.7] の 4、6 mg/kg/日投与で嘔吐が認められているが、中枢への直接的な作用か、間接的な作用なのかは不明である。

5　薬力学的薬物相互作用試験

非臨床での *P. vivax* と *P. ovale* のヒプノゾイト殺作用に関する薬力学的薬物相互作用を調べた試験の結果は見当たらない。

6　考察及び結論

(1) 薬理試験

1) 薬理作用

In vitro 薬理試験では、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、肝細胞内のヒプノゾイトと考えられる原虫（培養肝細胞中の核が一つで小型のもの）に対するプリマキンの殺作用が認められた（IC_{50}=0.80 µmol/L）。また、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も殺作用が認められ、10 µmol/L のプリマキン処理によりヒプノゾイト原虫数が無処置対照群の 10%程度に減少した。また、アカゲザルに *P. cynomolgi* のスポロゾイトを接種した後に血液ステージ原虫を確認した感染確立モデルにおいて、プリマキン 3 及び 6 mg/kg/日の 7 日間投与で投与動物が全例治癒した（血液ステージ原虫が消失し、再発も認められなかった）。なお、サルに(+)-及び(-)-プリマキンを 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後のプリマキン平均最高血漿中濃度（C_{max}）は(+)-体が 1049 ng/mL、(-)-体が 357 ng/mL であった[Module 2.6.4.3.1.5]。

以上、*P. cynomolgi* を用いた試験においてヒプノゾイトに対するプリマキンの薬効が確認され、*P. vivax* 及び *P. ovale* のヒプノゾイトに対しても効果を有すると推察された。なお、*P. cynomolgi* 用いた試験での IC_{50} 及び有効用量投与時の推定血漿中濃度からヒトでの臨床用量の妥当性を判断することは、*P. cynomolgi* と *P. vivax* 及び *P. ovale* 間のプリマキンに対する感受性の差が不明なこと、サル及びヒトでの肝臓中薬物濃度データが得られていないことから困難と考えられた。ちなみに、ヒトにプリマキンを投与した際の薬物動態データは [Module 2.5 表 3]を参照。

ネズミマラリア原虫 *P. berghei* のメロゾイト形成に対する作用を見た *in vitro* 試験ではプリマキン及び代謝物間に効力の差が見られ、マウスへの *P. berghei* のスポロゾイト投与後増殖に対する作用を見た *in vivo* 試験では、CYP2D6 によるフェノール系代謝産物が薬効に寄与していることが示唆された。また、*P. berghei* 感染マウスの血液シゾントに対するエナンチオマー効力比較では(-)-体のほうが効力が弱かった。しかしながら、ヒトでの *P. vivax* と *P. ovale* のヒプノゾイト殺作用にどの程度プリマキンの代謝物が関与しているのか、エナンチオマー間で差があるのかについては不明である。

プリマキンの *P. vivax* 及び *P. ovale* ヒプノゾイト殺作用機序については十分な解明がなされていないが、推察される機序として、ミトコンドリアへの作用、活性酸素による酸化的損傷が考えられている。

また、核酸との結合、細胞内の酸性コンパートメントへの蓄積といった性質もプリマキンの薬理作用に関与している可能性があるが、その詳細は不明である。

2) 耐性獲得

熱帯熱マラリアの抗マラリア薬に対する薬剤耐性メカニズムについては研究が進んでおり、薬剤汲み出しタンパク質の変異など、各種薬剤の耐性獲得に関連していると考えられている原虫のタンパク質変異が明らかになりつつある。一方、三日熱マラリア、卵形マラリアのプリマキン薬剤耐性メカニズムに関して明確に示した報告は見当たらない。

(2) 安全性薬理試験

In vitro 試験において心血管系への影響が認められた。即ち単離モルモット心筋で拍動数減少が 10^{-6}～10^{-4} mol/L で、収縮力低下が 10^{-4}～10^{-3} mol/L で認められ、hERG 電流阻害の IC_{50} は 21.5 µmol/L、Ito 振幅減少及び電荷への影響の IC_{50} がそれぞれ 118 µmol/L、33 µmol/L、ラット心臓の右心室乳頭筋での dV/dt%減少が 10~30 µmol/L、心室自由壁単離細胞での $I_{Na}{}^{+}$の抑制が 10 µmol/L で認められた。ヒトにプリマキン 30 mg を経口投与した際の C_{max}（104 ng/mL [0.401 µmol/L]、(31)）と比べると高い濃度（hERG 電流阻害：53.6 倍、$I_{Na}{}^{+}$の抑制：24.9 倍、等）での変化であり、プリマキン臨床使用上の心血管系への影響はあったとしても小さいものであると考える。なおイヌの *in vivo* 試験でも 10 mg/kg 投与で大動脈血圧低下、冠血管抵抗低下、右心室収縮力低下が認められているが、イヌ静脈内投与後の血中濃度データがないため、ヒトへの外挿はできなかった。中枢神経系への影響については、反復経口投与毒性試験の一般状態の変化としてイヌで嘔吐、食欲不振、サルで不穏、嘔吐、食欲不振が認められているが、中枢への直接的な作用なのか、間接的な作用なのかは不明である。

7　図表

図表は本文中に記載した。

参 考 文 献

1. Bassat Q. The use of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium vivax malaria. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:e1325.
2. Kawai S. Up-to-date knowledge of zoonotic simian malaria. Modern Media. 2010;56:139-45.
3. Tachibana S, Sullivan SA, Kawai S, Nakamura S, Kim HR, Goto N, Arisue N, Palacpac NM, Honma H, Yagi M, Tougan T, Katakai Y, Kaneko O, Mita T, Kita K, Yasutomi Y, Sutton PL, Shakhbatyan R, Horii T, Yasunaga T, Barnwell JW, Escalante AA, Carlton JM, Tanabe K. Plasmodium cynomolgi genome sequences provide insight into Plasmodium vivax and the monkey malaria clade. Nat Genet. 2012;44:1051-5.
4. Dembele L, Gego A, Zeeman AM, Franetich JF, Silvie O, Rametti A, Le Grand R, Dereuddre-Bosquet N, Sauerwein R, van Gemert GJ, Vaillant JC, Thomas AW, Snounou G, Kocken CH, Mazier D. Towards an in vitro model of Plasmodium hypnozoites suitable for drug discovery. PLoS One. 2011;6:e18162.
5. Voorberg-van der Wel A, Zeeman AM, van Amsterdam SM, van den Berg A, Klooster EJ, Iwanaga S, Janse CJ, van Gemert GJ, Sauerwein R, Beenhakker N, Koopman G, Thomas AW, Kocken CH. Transgenic fluorescent Plasmodium cynomolgi liver stages enable live imaging and purification of malaria hypnozoite-forms. PLoS One. 2013;8:e54888.
6. Schmidt LH, Fradkin R, Genther CS, Rossan RN, Squires W. II. Responses of sporozoite-induced and trophozoite-induced infections to standard antimalarial drugs. Am J Trop Med Hyg. 1982;31:646-65.
7. Bates MD, Meshnick SR, Sigler CI, Leland P, Hollingdale MR. In vitro effects of primaquine and primaquine metabolites on exoerythrocytic stages of Plasmodium berghei. Am J Trop Med Hyg. 1990;42:532-7.
8. Pybus BS, Marcsisin SR, Jin X, Deye G, Sousa JC, Li Q, Caridha D, Zeng Q, Reichard GA, Ockenhouse C, Bennett J, Walker LA, Ohrt C, Melendez V. The metabolism of primaquine to its active metabolite is dependent on CYP 2D6. Malar J. 2013;12:212.
9. Nanayakkara NP, Tekwani BL, Herath HM, Sahu R, Gettayacamin M, Tungtaeng A, van Gessel Y, Baresel P, Wickham KS, Bartlett MS, Fronczek FR, Melendez V, Ohrt C, Reichard GA, McChesney JD, Rochford R, Walker LA. Scalable preparation and differential pharmacologic and toxicologic profiles of primaquine enantiomers. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:4737-44.
10. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. Eur J Med Chem. 2009;44:937-53.
11. Rodrigues T, Prudencio M, Moreira R, Mota MM, Lopes F. Targeting the liver stage of malaria parasites: a yet unmet goal. J Med Chem. 2012;55:995-1012.
12. Lanners HN. Effect of the 8-aminoquinoline primaquine on culture-derived gametocytes of the malaria parasite Plasmodium falciparum. Parasitol Res. 1991;77:478-81.

13. Vaidya AB, Lashgari MS, Pologe LG, Morrisey J. Structural features of Plasmodium cytochrome b that may underlie susceptibility to 8-aminoquinolines and hydroxynaphthoquinones. Mol Biochem Parasitol. 1993;58:33-42.
14. Warhurst DC. Why are primaquine and other 8-aminoquinolines particularly effective against the mature gametocytes and the hypnozoites of malaria? Ann Trop Med Parasitol. 1984;78:165.
15. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood. 2008;111:16-24.
16. Beutler E, Duparc S; G6PD Deficiency Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:779-89.
17. Whichard LP, Morris CR, Smith JM, Holbrook DJ Jr. The binding of primaquine, pentaquine, pamaquine, and plasmocid to deoxyribonucleic acid. Mol Pharmacol. 1968;4:630-9.
18. Schwartz AL, Strous GJ, Slot JW, Geuze HJ. Immunoelectron microscopic localization of acidic intracellular compartments in hepatoma cells. EMBO J. 1985;4:899-904.
19. Schmidt LH, Fradkin R, Genther CS, Hughes HB. III. Delineation of the potentials of primaquine as a radical curative and prophylactic drug. Am J Trop Med Hyg. 1982;31:666-80.
20. Lelievre J, Almela MJ, Lozano S, Miguel C, Franco V, Leroy D, Herreros E. Activity of clinically relevant antimalarial drugs on Plasmodium falciparum mature gametocytes in an ATP bioluminescence "transmission blocking" assay. PLoS One. 2012;7:e35019.
21. WHO. Updated WHO Policy Recommendation (October 2012). Single dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum malaria. (available on the WHO-GMP website)
22. Queener SF, Bartlett MS, Richardson JD, Durkin MM, Jay MA, Smith JW. Activity of clindamycin with primaquine against Pneumocystis carinii in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32: 807-13.
23. NIH. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2013;B1-18.
24. Kim KS, Lee HA, Cha SW, Kwon MS, Kim EJ. Blockade of hERG K+ channel by antimalarial drug, primaquine. Arch Pharm Res. 2010;33:769-73.
25. Orta-Salazar G, Bouchard RA, Morales-Salgado F, Salinas-Stefanon EM. Inhibition of cardiac Na+ current by primaquine. Br J Pharmacol. 2002;135:751-63.
26. Salinas-Stefanon EM, Martinez-Morales E, Scior TF, Millan-PerezPeña L. A residue W756 in the P-loop segment of the sodium channel is critical for primaquine binding. Eur J Pharmacol. 2011;663:1-8.
27. Wagner M, Riepe KG, Eberhardt E, Volk T. Open channel block of the fast transient outward K+ current by primaquine and chloroquine in rat left ventricular cardiomyocytes. Eur J Pharmacol. 2010;647:13-20.
28. Hara Y, Kizaki K. Antimalarial drugs inhibit the acetylcholine-receptor-operated potassium current in atrial myocytes. Heart Lung Circ. 2002;11:112-6.
29. Marshall RJ, Ojewole JA. Comparative effects of some antimalarial drugs on isolated cardiac muscle of the guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol. 1978;46:759-68.

30. Ramirez MA, Drimal J, Aviado DM. Cardiopulmonary effects of antimalarial drugs. VII. Coronary vascular effects of pyridoquinolines. Toxicol Appl Pharmacol. 1972;21:482-94.
31. 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.

サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.3 薬理試験概要表

Total number of pages: 7

目　　次

1　　薬理試験一覧表 3

2　　効力を裏付ける試験 4

3　　副次的薬理試験 5

4　　安全性薬理試験 6

5　　薬力学的薬物相互作用試験 7

1　薬理試験一覧表

試験一覧表は Module 2.6.2 に記載した。

2　効力を裏付ける試験

試験結果は Module 2.6.2 に記載した。

Property of the Sanofi group - strictly confidential

3　副次的薬理試験

試験結果は Module 2.6.2 に記載した。

Property of the Sanofi group - strictly confidential

4　安全性薬理試験

試験結果は Module 2.6.2 に記載した。

Property of the Sanofi group - strictly confidential

5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

Property of the Sanofi group - strictly confidential