



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 40

目 次

略号と用語の定義	7
1 まとめ	8
2 分析法	10
2.1 血漿中濃度測定法	10
2.1.1 マウス血漿中濃度測定法	10
2.1.2 ラット血漿中濃度測定法	10
2.1.3 イヌ血漿中濃度測定法	10
2.1.4 サル血漿中濃度測定法	10
2.2 放射能濃度	11
3 吸収	12
3.1 薬物動態パラメータ	12
3.1.1 マウス単回投与	12
3.1.2 ラット単回投与	13
3.1.3 イヌ単回経口投与	14
3.1.4 サル単回投与（経口、静脈内及び門脈内）	14
3.1.5 サル反復経口投与	17
3.2 In vitro 膜透過性	19
4 分布	20
4.1 組織内分布	20
4.1.1 マウスにおける組織内分布	20

4.1.2	ラットにおける組織内分布.....	21
4.2	血球移行、タンパク結合	24
5	代謝.....	26
5.1	推定代謝経路	26
5.2	血漿中代謝物	27
5.3	胆汁中、尿中代謝物	28
5.4	代謝に関与する酵素	29
6	排泄.....	31
6.1	尿糞中排泄	31
6.2	胆汁中排泄	31
7	薬物動態学的薬物相互作用	32
7.1	CYP 阻害及び誘導	32
7.2	トランスポーターを介した相互作用	32
7.3	タンパク結合を介した相互作用	32
7.4	他の抗マラリア薬との相互作用	33
8	その他の薬物動態試験.....	34
9	考察及び結論	35
9.1	薬物動態パラメータ	35
9.2	吸収.....	35
9.3	分布	35
9.4	代謝.....	36
9.5	排泄	36

2.6.4 薬物動態試験の概要文
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

9.6	薬物動態学的相互作用	36
10	図表	37
参 考 文 献		38

表 目 次

表 1 - マウスにプリマキン を単回静脈内投与（5 mg/kg）又は単回胃内投与（20 mg/kg）したときの 薬物動態パラメータ	12
表 2 - 雌ビーグル犬に 60 mg のプリマキン・ニリン酸塩即放錠を単回経口投与したときの PK パラメータ	14
表 3 - 雄サルに 1.5 mg/kg のプリマキンを単回経口投与したときの PK パラメータ	15
表 4 - 雄サルに 1.1 mg/kg の ¹⁴ C-プリマキンを経口、静脈内及び門脈内投与したときの PK パラメータ ...	16
表 5 - サルにプリマキン・ニリン酸塩の(+)体及び(-)体を 3.0 又は 4.5 mg/kg の用量で連日 7 日間反復経口投与後のプリマキン未変化体（(+)体及び(-)体）及びカルボン酸体（(+)体及び(-)体）の PK パラメータ	18
表 6 - 雄ラットに 10 mg/kg の ¹⁴ C-プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの組織中濃度推移	22
表 7 - 雄ラットに 20 mg/kg の ¹⁴ C-プリマキン・ニリン酸塩を単回腹腔内投与したときの組織中濃度推移	23
表 8 - 雄ラットに 20 mg/kg の ¹⁴ C-プリマキン・ニリン酸塩を単回経口投与したときの組織中濃度推移 ...	24
表 9 - ラットにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内（10 又は 20 mg/kg）、腹腔内（20 mg/kg）、又は経口投与（20 mg/kg）したときのカルボン酸代謝物の AUC	28
表 10 - 雄ラットに ¹⁴ C-プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与（0.5, 1.5 又は 5 mg）したときの胆汁中に排泄される未変化体及び代謝物の割合	29
表 11 - イヌに ³ H-プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの尿中の代謝物の割合	29
表 12 - プリマキン代謝における CYP2D6、3A4、2C19 及び MAO-A の寄与率	30
表 13 - 雄ラットにおける尿中及び糞中排泄率	31
表 14 - マウスにケトコナゾール又はプリマキンを併用投与したときのイマチニブの薬物動態パラメータ	33
表 15 - Mefloquine 3.8 mg の併用の有無におけるプリマキンの PK パラメータ	33

図 目 次

図 1 - マウスにプリマキン・ニリン酸塩 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びカルボン酸代謝物のエナンチオマー濃度推移	13
図 2 - 雄ラットにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内、腹腔内又は経口投与したときの血漿中濃度	14
図 3 - 雄サルに 1.5 mg/kg のプリマキンを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移	15
図 4 - サルに 1.1 mg/kg の ¹⁴ C-プリマキンを単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移	16
図 5 - サルに 6.0 又は 10.5 mg/kg のプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移	17
図 6 - サルにプリマキン・ニリン酸塩の(+)体及び(-)体を 3.0 又は 4.5 mg/kg の用量（遊離塩基換算）で 連日 7 日間反復経口投与したときのプリマキン及びカルボン酸体の血漿中濃度推移	18
図 7 - 雄マウスに 3H-プリマキン・ニリン酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内分布 (% of dose)	20
図 8 - 雄マウスに ³ H-プリマキン・ニリン酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの肝臓、脾臓及び血液中濃度推移	21
図 9 - プリマキンのアミノキノリン骨格の代謝	26
図 10 - ヒト肝細胞を用いたときのプリマキンの推定代謝経路	27
図 11 - CYP 分子種、MAO-A, B の存在下でインキュベートしたときの未変化体の減少率	30

略号と用語の定義

AAG	α 1-酸性糖タンパク質 (α 1-acid glycoprotein)
AUC	血漿中/組織中濃度－時間曲線下面積 (Area under plasma/tissue concentration-time curve)
C_{max}	最高血漿中/組織中濃度 (Maximum plasma/tissue concentration)
CL	クリアランス (Clearance)
CYP	シトクローム P450 (Cytochrome P450)
HPLC-UV	高速液体クロマトグラフィー紫外検出器 (High performance chromatography –Ultraviolet detection)
K_a	吸収速度定数 (Absorption rate constant)
K_e	消失速度定数 (Elimination rate constant)
MAO	モノアミンオキシダーゼ (Monoamine oxidase)
MRT	平均滞留時間 (Mean residence time)
$t_{1/2}$	半減期 (Half-life)
TLC	薄層クロマトグラフィー (Thin layer chromatography)
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to reach C_{max})
V_d	分布容積 (Volume of distribution)
V_{ss}	定常状態における分布容積 (Volume of distribution at steady state)
V_z	終末相に基づき算出した分布容積 (Volume of distribution based on the terminal phase)

1 まとめ

(1) 吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルにプリマキンを経口投与したとき、プリマキンは速やかに吸収され、投与後 2 時間までに $t_{\max}$ に到達した。ラットにプリマキンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約 25% であった。またサルにプリマキンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約 53% であった。プリマキンをマウス、ラット、イヌ及びサルに投与したときの消失は速やかであり、消失半減期は約 1~3 時間であった。

(2) 分布

マウスに ^3H -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したとき、放射能分布が高かった組織は、肝臓、肺、腎臓及び骨格筋であり、その他の組織においては、投与量の 1% に満たなかった。

ラットにおいて、プリマキンは主に肝臓、肺、副腎、腎臓、脾臓に分布が認められ、また静脈内投与 6、12、24 時間後に小腸及び大腸に高濃度の放射能が残っていたことから、未変化体あるいはその代謝物の胆汁中排泄が示唆された。

プリマキンの赤血球への移行率は約 10~30% 程度であった。また、血漿中においては、プリマキンは主に $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質 (AAG) に結合することが示唆された。

(3) 代謝

プリマキンは主に MAO-A 及び CYP2D6 により代謝され、血漿中の主な代謝物はカルボン酸体のカルボキシプリマキンであった。静脈内投与時でのカルボン酸体に代謝される割合は、ラットで約 22%、サルで 35~83% であった。

(4) 排泄

ラットに ^{14}C -プリマキンを単回静脈内、腹腔内又は経口投与したとき、24 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 11~37% 及び 14~18% が排泄された。またラット肝灌流モデルにおける胆汁中排泄率は、投与後 5 時間以内で約 34~64% であった。

サルに ^{14}C -プリマキンを単回静脈内又は経口投与したとき、いずれの投与経路においても 96 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 70~80% 及び 20% が排泄された。

(5) 薬物動態学的相互作用

In vitro 試験において、プリマキンは CYP1A2、2D6 及び 3A4 の阻害を示した。CYP1A2 及び CYP2D6 の阻害定数はそれぞれ 0.22 $\mu\text{mol/L}$ 及び 23 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP3A4 の基質に対する代謝阻害濃度 IC_{50} は 19.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。他の CYP の阻害については報告されていない。ヒトにプリマキンを 15 mg 投与したときの平均 $\text{C}_{\max}$ は約 0.25 $\mu\text{mol/L}$ であったことから [Module 2.7.2]、臨床用量では CYP1A2 を阻害する可能性が示唆された。また、in vitro 試験でプリマキン 10 $\mu\text{mol/L}$ の用量で CYP1A2 の mRNA の発現量上昇が認められたが、臨床用量での CYP1A2 の誘導の可能性は低いと考えられる。さらに、

2.6.4 薬物動態試験の概要文 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

in vitro 試験でプリマキンは 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で P-gp に対する阻害作用を示したが、臨床用量での P-gp の阻害の可能性は低いと考えられる。

プリマキンは血漿中 AAG との結合親和性が高いことから、AAG と結合する薬物との相互作用の可能性が考えられる。

2 分析法

2.1 血漿中濃度測定法

2.1.1 マウス血漿中濃度測定法

液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) によるプリマキンの分析法が Li らによって開発され(1)、マウスの血漿中及び肝臓中の濃度測定に用いられた。定量下限は不明である。

液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS) によるプリマキン及びその代謝物であるカルボン酸体のエナンチオマーの分析法が Avula らによってバリデートされ(2)、マウスの血漿中濃度測定に用いられた。プリマキンのエナンチオマー及びカルボン酸体のエナンチオマーの定量下限は、それぞれ 5 及び 1 ng/mL であった。日内・日間変動の精度は 10%未満であった。

2.1.2 ラット血漿中濃度測定法

高速液体クロマトグラフィー紫外検出器 (HPLC-UV) によるプリマキン及びその代謝物であるカルボン酸体の分析法が Baker らによって開発され(3)、ラットの血漿中濃度測定に用いられた。定量下限は不明である。

2.1.3 イヌ血漿中濃度測定法

高速液体クロマトグラフィー紫外検出器 (HPLC-UV) によるプリマキンの分析法が Bertol らによってバリデートされ(4)、イヌの血漿中濃度測定に用いられた。定量下限は 10 ng/mL であり、日内・日間変動の精度及び真度はそれぞれ 10%未満及び ± 8%以内であった。

2.1.4 サル血漿中濃度測定法

分光光度計によるプリマキンの分析法が Prasad らによって開発され(5)、サルの血漿中濃度測定に用いられた。検出下限は 25 ng/mL であった。

高速液体クロマトグラフィー紫外検出器 (HPLC-UV) によるプリマキン及びその代謝物であるカルボン酸体の分析法が Baker らによって開発され(3)、サルの血漿中濃度測定に用いられた。定量下限は不明である。

液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS) によるプリマキン及びその代謝物であるカルボン酸体のエナンチオマーの分析法が Saunder らによって開発され(6)、サルの血漿中濃度測定に用いられた。プリマキンのエナンチオマー及びカルボン酸体のエナンチオマーの定量下限は、それぞれ 10 及び 25 ng/mL であった。

2.2 放射能濃度

プリマキンの放射性標識体として、Pirson らは³H-プリマキン・ニリン酸塩 (比放射能: 70.3 MBq/mmol) (7)、Coleman らは³H-プリマキン・ニリン酸塩 (比放射能: 不明、放射化学的純度: 99%) (8)、Clark 及び Ward らは[2,4-¹⁴C]-プリマキン・ニリン酸塩 (比放射能: 57.4 MBq/mmol、放射化学的純度: 99%) (9) (10)、Price らは[2,4-¹⁴C]-プリマキン・ニリン酸塩 (比放射能: 不明) (11)、Holbrook らは [6-O-methyl-³H]-プリマキン・ニリン酸塩 (比放射能: 7.05 GBq/mmol) (12)、Strother らは[³H]-プリマキン (比放射能: 5.07 MBq/mmol、放射化学的純度: 90%超) (13)を用い、液体シンチレーション計数 (LSC) 法で血液、血漿、尿、胆汁、糞中及び組織中の総放射能を測定した。

3 吸収

3.1 薬物動態パラメータ

3.1.1 マウス単回投与

Li らは、雄マウスを用いて、プリマキンを遊離塩基換算で 5 mg/kg を単回静脈内投与、20 mg/kg を胃内投与したときの薬物動態を検討した(1)。その結果を表 1 に示す。

5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、プリマキンの消失は速やかであり、 $t_{1/2}$ は 0.63 時間であった。20 mg/kg の用量で胃内投与したとき、吸収は速やかであり、30 分で最高血漿中濃度 ($0.53 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $t_{1/2}$ は 1.84 時間であった。またこのときの絶対的バイオアベイラビリティは $28.32 \pm 6.93\%$ と見積もられた。

表 1 - マウスにプリマキン を単回静脈内投与 (5 mg/kg) 又は単回胃内投与 (20 mg/kg) したときの薬物動態パラメータ

PK parameters	静脈内投与 (5 mg/kg)		胃内投与 (20 mg/kg)	
	Plasma	Liver	Plasma	Liver
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$ or g)	1.21 ± 0.21	3.99 ± 0.53	0.53 ± 0.07	8.15 ± 0.29
$T_{\max}$ (hours)	0.08 ± 0.0	0.39 ± 0.53	0.50 ± 0.0	0.50 ± 0.0
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ or g)	1.20 ± 0.13	6.06 ± 1.39	1.26 ± 0.40	27.45 ± 1.84
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ or g)	1.26 ± 0.14	6.14 ± 1.38	1.31 ± 0.41	27.67 ± 1.75
$t_{1/2}$ (hours)	0.63 ± 0.08	1.32 ± 0.06	1.84 ± 0.45	4.28 ± 1.30
V_z (L/kg)	3.85 ± 0.71	-	154.66 ± 61.83	-
CL (L/h/kg)	4.19 ± 0.42	-	57.94 ± 20.52	-
MRT (hours)	0.68 ± 0.02	1.27 ± 0.11	2.28 ± 0.10	4.49 ± 0.25
AUC_{inf} ratio (liver/plasma)	-	3.91 ± 0.54	-	22.26 ± 6.73
Bioavailability (%)	-	-	28.32 ± 6.93	-

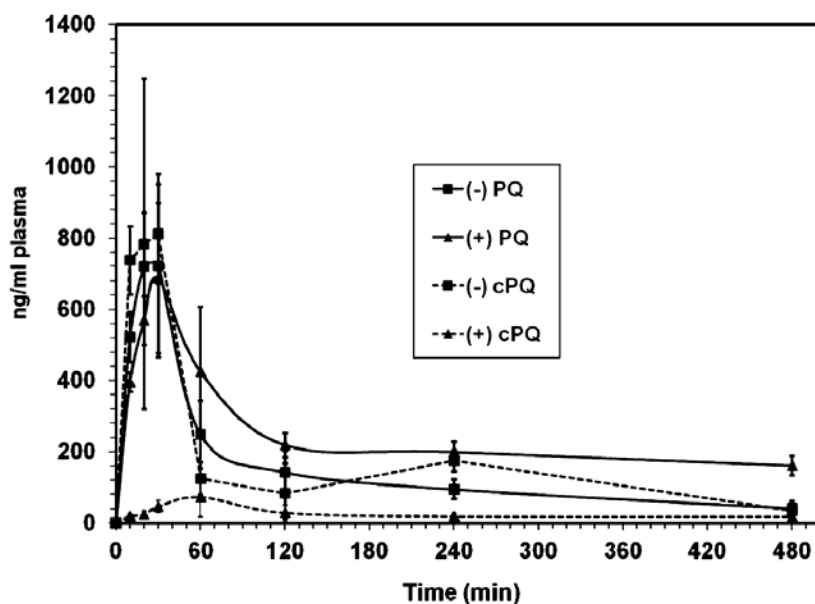
参考文献1 Table 2 より改変引用

Avula らは、マウスを用いて、プリマキン・ニリン酸塩のラセミ体を単回経口投与 (30 mg/kg) したときの薬物動態を検討した(2)。そのときの血漿中未変化体、代謝物 (カルボン酸体) のエナンチオマー濃度推移を図 1 に示す。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

カルボン酸体 ((-)-CPQ 又は(+)-CPQ) への代謝は R 体 ((-)-PQ) と S 体 ((+)-PQ) で異なり、投与 30 分後の(-)-CPQ の濃度は(+)-CPQ に比べて、17.6 倍高かった。(-)-CPQ の $C_{\max}$ は、811.7 ng/mL ($t_{\max}$: 0.5 時間) であったのに対し、(+)-CPQ の $C_{\max}$ は、72.6 ng/mL ($t_{\max}$: 1 時間) であった。

図 1 - マウスにプリマキン・ニリン酸塩 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びカルボン酸代謝物のエナンチオマー濃度推移



参考文献2 Figure 4 より引用

3.1.2 ラット単回投与

Clark らは、雄ラットを用いてプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内 (10 又は 20 mg/kg)、腹腔内 (20 mg/kg)、又は経口投与 (20 mg/kg) したときの薬物動態を検討した(9)。血漿中の未変化体濃度は、HPLC-UV を用いて定量した。その結果を図 2 に示す。

20 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は約 2 時間であり、AUC は $6.29 \pm 2.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また 20 mg/kg の用量で腹腔内投与したとき、 $t_{\max}$ は約 30 分であり、 $C_{\max}$ に到達した後は静脈内投与時と類似した消失を示した。

20 mg/kg の用量で経口投与したとき、 $t_{\max}$ は 1 時間以内と吸収は速やかであり、AUC は $1.61 \pm 1.64 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。プリマキンの経口投与時のバイオアベイラビリティは $25 \pm 26\%$ であった。

図 2 -雄ラットにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内、腹腔内又は経口投与したときの血漿中濃度

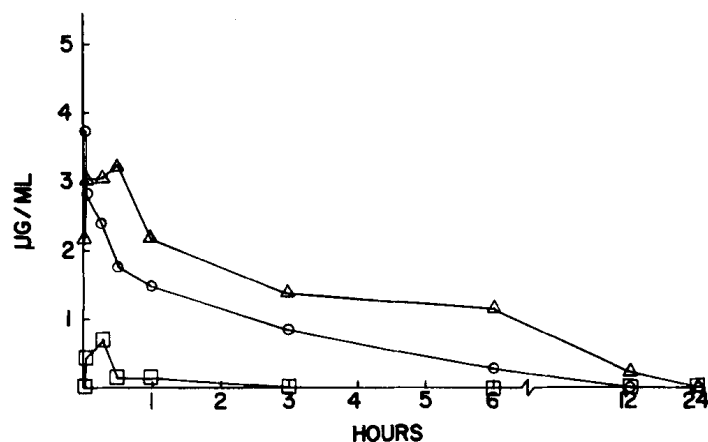


Figure 1—Plasma concentration of primaquine diphosphate after intravenous (O), intraperitoneal (Δ), and oral (□) administrations of primaquine diphosphate. Each value represents the average of two animals.

参考文献9 Figure 1 より引用

3.1.3 イヌ単回経口投与

Bertrol らは、雌のビーグル犬（体重 12.10～17.45 kg）を用いて、プリマキン・ニリン酸塩の即放錠を単回経口投与（60 mg）したときの薬物動態を検討した(4)。血漿中の未変化体濃度は、HPLC-UV を用いて定量した。その結果を表 2 に示す。プリマキン・ニリン酸塩を投与したとき、吸収は速やかで投与後 1.6 時間で最高血漿中濃度（ 2419 ± 152 ng/mL）に達し、消失半減期は 0.68 ± 0.15 時間であった（ AUC_{inf} は 5677 ± 202 ng.h/mL）。

表 2 - 雌ビーグル犬に 60 mg のプリマキン・ニリン酸塩即放錠を単回経口投与したときの PK パラメータ

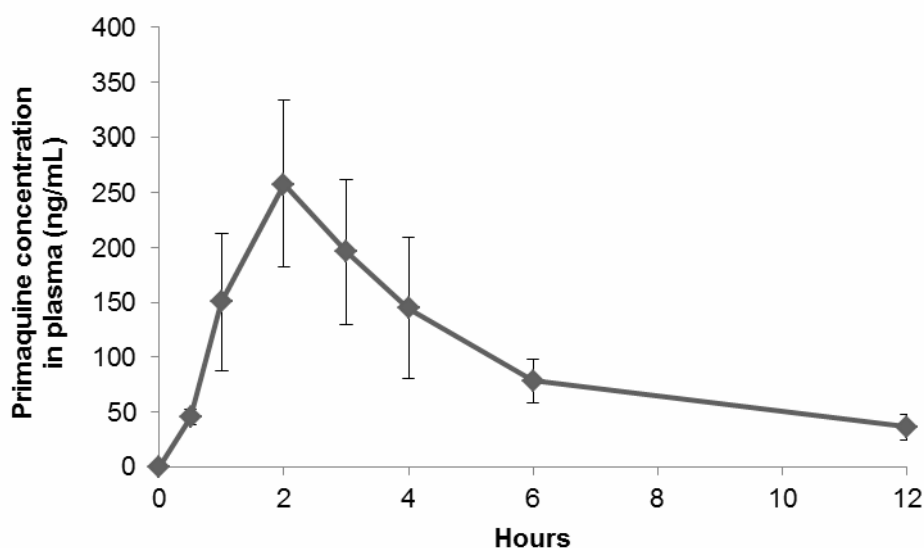
Parameters	Mean $\pm$ SD (n=6)
AUC_{0-48} (ng.h/mL)	5629 ± 205
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	5677 ± 202
C_{max} (ng/mL)	2419 ± 152
T_{max} (h)	1.6 ± 0.67
$t_{1/2}$ (h)	0.68 ± 0.15

参考文献4 Table 3 より引用

3.1.4 サル単回投与（経口、静脈内及び門脈内）

Prasad らは、雄のアカゲサルを用いて、1.5 mg/kg の用量でプリマキンを単回経口投与したときの薬物動態を検討した(14)。血漿中の未変化体濃度は、分光光度法により測定した。その結果を図 3 及び表 3 に示す。吸収は速やかで投与後約 2 時間で最高血漿中濃度（投与 2 時間後の血漿中濃度： 258.0 ± 75.84 ng/mL）に達し、消失半減期は 3.44 ± 0.37 時間であった。

図 3 - 雄サルに 1.5 mg/kg のプリマキンを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移



平均値±SD

参考文献14 Table 1 のデータに基づき作成

表 3 - 雄サルに 1.5 mg/kg のプリマキンを単回経口投与したときの PK パラメータ

PK parameters	Mean ± SE (n=6)
K_a (1/h)	2.55 ± 0.61
K_e (1/h)	0.21 ± 0.07
$T_{1/2\beta}$ (h)	3.44 ± 0.37
AUC (ng.h/mL)	2603.88 ± 266.32
V_d (L/kg)	4.84 ± 0.96
CL (L/h/kg)	0.61 ± 0.07

参考文献14 Table 2 より改変引用

Price らは、アカゲサル（体重約 15 kg）を用いて、1.1 mg/kg の用量で ^{14}C -プリマキンを経口、静脈内及び腹腔内投与したときの薬物動態を検討した(11)。血漿中の未変化体濃度は、GC/MS により測定した。その結果を図 4 及び表 4 に示す。プリマキンの未変化体は、経口投与後約 2 時間で最高血漿中濃度に達し、投与後の消失半減期はいずれの投与経路においても約 11～13 時間であった。プリマキンの経口投与時のバイオアベイラビリティは 53%であった。

図 4 - サルに 1.1 mg/kg の ^{14}C -プリマキンを経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

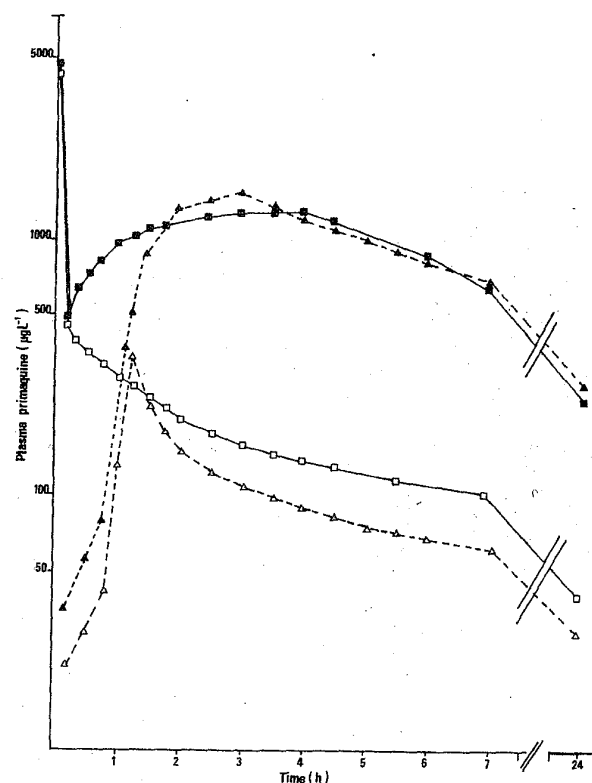


Fig.2. Changes in plasma primaquine and total ^{14}C -radioactivity levels (expressed as primaquine) after single oral & i.v. doses of ^{14}C -primaquine (1.1mg/kg body weight free base) in rhesus monkeys: —■— total ^{14}C -radioactivity i.v., —□— primaquine i.v.; —▲— total ^{14}C -radioactivity oral, —△— primaquine oral.

参考文献11 Figure 2 より引用

表 4 - 雄サルに 1.1 mg/kg の ^{14}C -プリマキンを経口、静脈内及び門脈内投与したときの PK パラメータ

PK parameters	経口投与*		静脈内投与*		門脈内投与
	Mean	Range	Mean	Range	
$K_e(1/h)$	0.050	0.048-0.051	0.06	0.055-0.065	0.062
$t_{1/2}(h)$	13.2	12.7-13.7	11.9	10.6-12.6	11.1
$\text{AUC}_{0-24}(\text{ng.h/mL})$	1683	1551-1801	3557	3061-3751	1787
$V_d(\text{L})$	104.4	99.4-170.8	74.4	66.7-79.8	75.7
$\text{CL}(\text{L/h})$	5.1	5.03-5.3	4.7	4.7-5.2	4.7
Bioavailability* (%)	53	52-55	-	-	-

*N=3

参考文献11より改変引用

Baker らは、アカゲサルを用いて、6.0 又は 10.5 mg/kg の用量でプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した(15)。血漿中の未変化体濃度は、HPLC-UV を用いて定量した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

未変化体の血漿中濃度推移を図5に示す。プリマキンの消失は速やかであり、2-コンパートメントモデルにあてはめたとき、 $t_{1/2}$ は約 0.8 時間であった。

図5 - サルに 6.0 又は 10.5 mg/kg のプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移

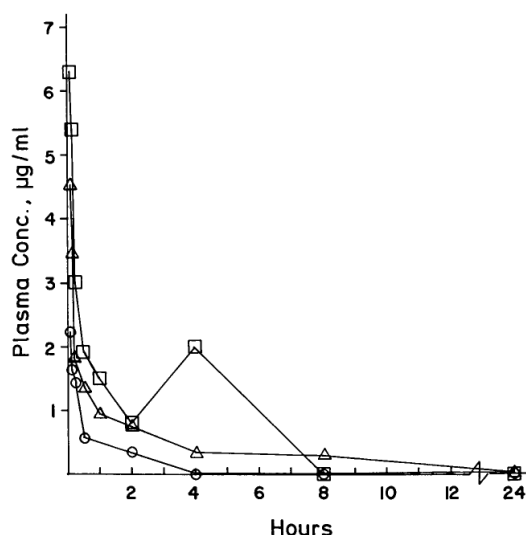


Figure 1: Plasma concentration of primaquine diphosphate following IV administration: O, monkey #183 given 10.5 mg/kg primaquine diphosphate; □ monkey #413 given 10.5 mg/kg primaquine diphosphate; △, monkey #331 given 6.0 mg/kg primaquine diphosphate.

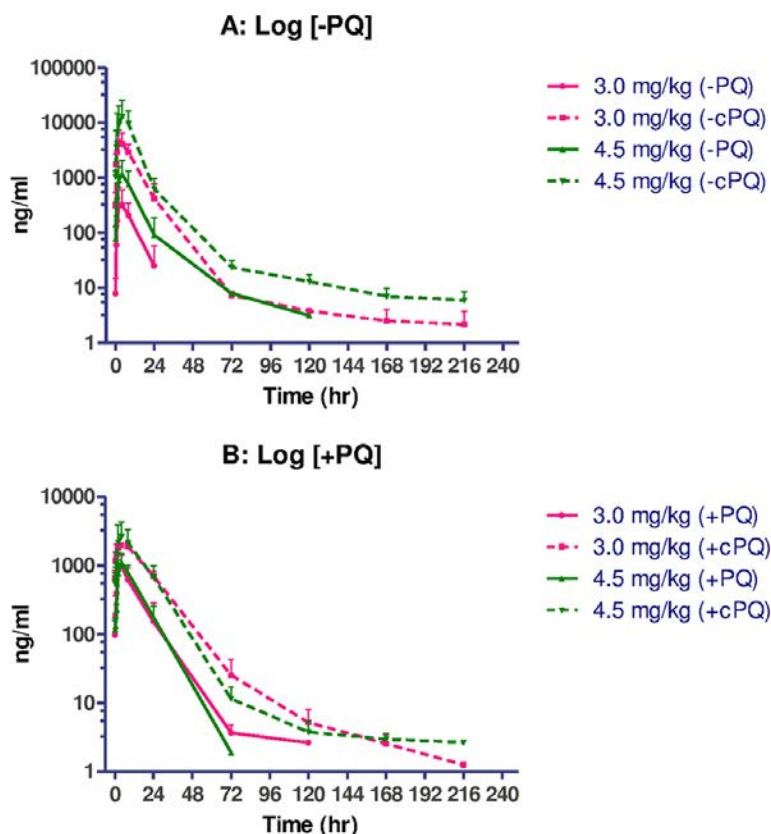
参考文献15 Figure 1 より引用

3.1.5 サル反復経口投与

Saunders らは、雄のアカゲサルを用いて、3.0 及び 4.5 mg/kg の用量（遊離塩基換算）でプリマキン・ニリン酸塩の(+)体又は(-)体を 7 日間経口投与したときの薬物動態を検討した(6)。血漿中の未変化体濃度は、LC-MS 法により測定した。そのときの血漿中未変化体、代謝物（カルボン酸体）のエナンチオマー濃度推移及び PK パラメータを図6及び表5に示す。未変化体の(+)体又は(-)体は、いずれも投与後約 3～5 時間までに最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 5～8 時間であった。

カルボン酸体（(-)体又は(+)体）への代謝は(-)体と(+)体で異なり、カルボン酸体の(-)体の C_{max} は(+)体に比べて、2～5 倍高かった。

図 6 - サルにプリマキン・ニリン酸塩の(+)体及び(-)体を 3.0 又は 4.5 mg/kg の用量（遊離塩基換算）で連日 7 日間反復経口投与したときのプリマキン及びカルボン酸体の血漿中濃度推移



PQ : プリマキン未変化体、cPQ : カルボン酸代謝物

平均値±SD

参考文献6 Figure 4 より引用

表 5 - サルにプリマキン・ニリン酸塩の(+)体及び(-)体を 3.0 又は 4.5 mg/kg の用量で連日 7 日間反復経口投与後のプリマキン未変化体 ((+)体及び(-)体) 及びカルボン酸体 ((+)体及び(-)体) の PK パラメータ

Parameter	(-)-Primaquine				(+) -Primaquine			
	3 mg/kg		4.5 mg/kg		3 mg/kg		4.5 mg/kg	
	(-)PQ	(-)cPQ	(-)PQ	(-)cPQ	(+)PQ	(+)cPQ	(+)PQ	(+)cPQ
$T_{1/2}$ (h)	4.9 (2.8)	8.9 (1.7)	6.5 (3.3)	10.7 (1.8)	7.9 (1.9)	9.7 (1.7)	6.5 (0.3)	8.1 (0.2)
C_{max} (µg/liter)	357 (315)	4,667 (2,605)	1,232 (901)	13,403 (11,931)	1,049 (479)	2,006 (137)	1,098 (372)	2,642 (1,662)
T_{max} (h)	4.7 (3.1)	4.0 (3.5)	3.3 (1.2)	5.3 (2.3)	3.3 (1.2)	5.3 (2.3)	4.00 (0)	4.00 (0)
$AUC_{0-\infty}$ (µg/h/liter)	4,128 (290)	65,146 (14,185)	15,585 (12,409)	176,431 (136,466)	15,616 (10,130)	52,646 (7,835)	17,030 (5,000)	56,093 (26,904)
MRT (h)	8.5 (4.3)	10.5 (5.0)	8.9 (2.5)	9.2 (1.4)	11.0 (2.0)	15.0 (0.9)	11.1 (2.6)	13.8 (2.1)
V (liter/kg)	8.1 (6.2)		4.6 (4.4)		2.7 (1.3)		2.6 (0.8)	
CL (liter/h/kg)	1.3 (1.3)		0.6 (0.6)		0.2 (0.1)		0.28 (0.1)	

^a Values are means (SD).

PQ : プリマキン未変化体、cPQ : カルボン酸代謝物

参考文献6 Table 2 より引用

3.2 In vitro 膜透過性

ヒト腺癌上皮細胞株 Caco-2 細胞を用いて膜透過性を in vitro で評価した(16)。

見かけの膜透過係数は $177 \pm 40 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、高膜透過性化合物であるベラパミルの膜透過係数 ($155 \pm 18 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) より高かったことから、プリマキンの膜透過性は高いと考えられる。

4 分布

4.1 組織内分布

4.1.1 マウスにおける組織内分布

Pirson らは、雄マウスを用いて、 ^3H -プリマキン・ニリン酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内の総放射能分布を測定した(7)。その結果を図 7 (白抜きカラム) 及び図 8 に示す。

投与 20 分後、2 時間後において、放射能は主に肝臓、肺、腎臓、骨格筋に分布した。

肝臓においては、投与 20 分から 2 時間後まで、投与量の約 30% が分布し、骨格筋においては、投与 20 分後に投与量の約 8% が分布していたが、2 時間後には約 1% に減少していた。肺、腎臓においては、投与 20 分から 2 時間後まで、投与量の約 4~5% が分布していた。その他の組織においては投与量の 1% に満たなかった。

図 7-雄マウスに ^3H -プリマキン・ニリン酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織内分布(% of dose)

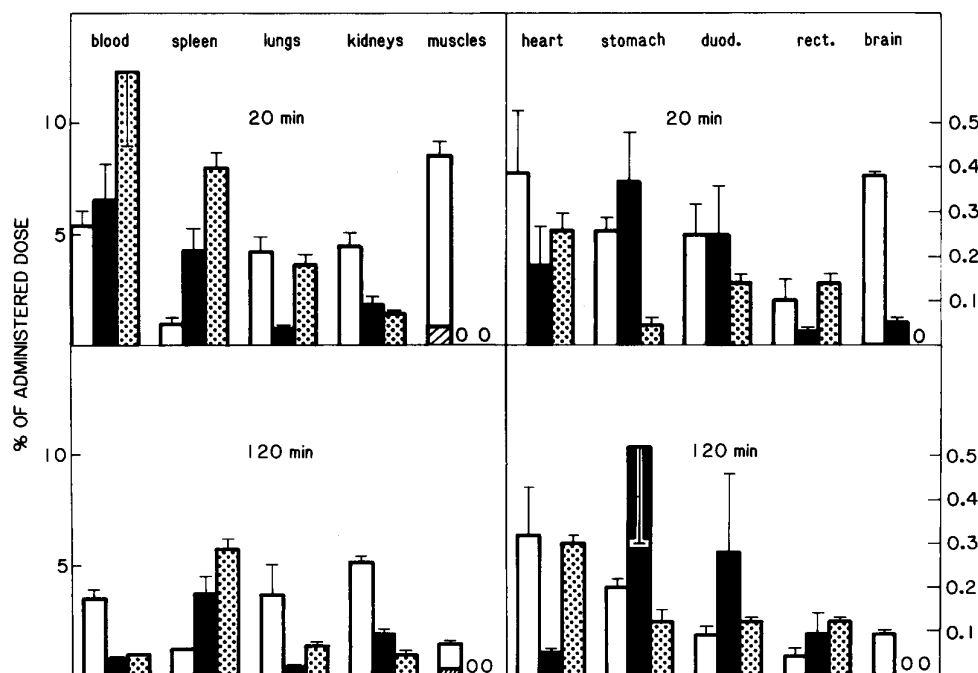
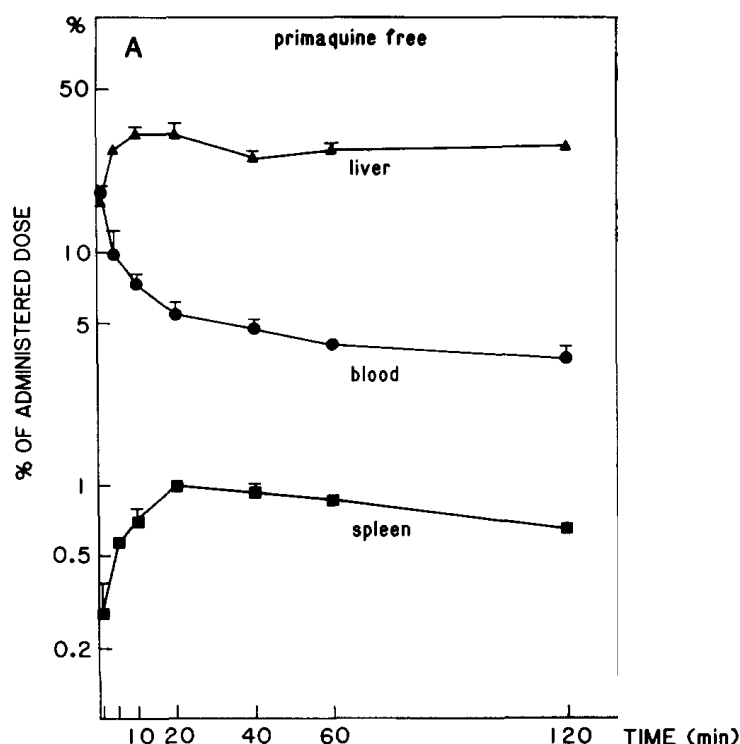


Fig. 3. Tissue distribution of free ^3H PQ (white area) and liposome-entrapped Primaquine, ^3H PQ (black area) + ^{14}C DPPC-labeled lipids (dotted area), 20 and 120 min after i.v. injection. The histograms (means $\pm$ S.E. of 6 experiments) represent percentages of the initial drug dose (10 mg PQ + 101.2 μmole lipids/kg) recovered in the whole organs. Concentrations in muscles are expressed per g tissue (hatched). Values for total skeletal muscles are approximated, assuming that their mass corresponds to $\sim 40\%$ of the body weights. (0) No detectable radioactivity.

参考文献7 Figure 3 より引用

図 8 -雄マウスに ^3H -プリマキン・ニリン酸塩 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの肝臓、脾臓及び血液中濃度推移



参考文献7 Figure 4 より引用

Li らは、雄マウスを用いて、プリマキンを遊離塩基換算で 5 mg/kg を単回静脈内投与、20 mg/kg を胃内投与したときの肝臓への分布を検討した(1)。静脈内投与時における肝臓中のプリマキンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は血漿と比べてそれぞれ約 3 倍及び 5 倍であった。また胃内投与時における肝臓中のプリマキンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は血漿と比べてそれぞれ約 15 倍及び 22 倍であった (表 1)。

4.1.2 ラットにおける組織内分布

Clark らは、雄ラットを用いて、 ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内 (10 mg/kg)、腹腔内 (20 mg/kg)、又は経口投与 (20 mg/kg) したときの組織内の総放射能濃度を測定した(9)。各投与経路別の結果をそれぞれ、表 6、表 7 及び表 8 に示す。

静脈内投与あるいは腹腔内投与したときは、主に肺、副腎、脾臓、腎臓、肝臓に放射能の分布が認められた。また、投与 6、12、24 時間後に小腸及び大腸に高濃度の放射能が残っていたことから、未変化体あるいはその代謝物が胆汁中排泄されることが示唆された。経口投与においては、吸収部位以外で主に肝臓、肺、副腎、脾臓、腎臓に放射能の分布が認められた。

また、Holbrook らの報告によれば、[6-O-methyl- ^3H]プリマキン・ニリン酸塩を腹腔内投与したとき、肺 > 肝臓、腎臓、脾臓 > 心臓 > 脳の順に放射能の分布が認められた(12)。プリマキンの各臓器からの消失半減期は、肺で 4 時間、血液、脾臓、腎臓及び心臓で 1.7~1.9 時間、肝臓で 1.2 時間であった。

表 6 - 雄ラットに 10 mg/kg の ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの組織中濃度推移

組織	1 min	3 min	15 min	30 min	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	AUC
肺	4.90	4.97	4.88	2.69	2.33	1.39	0.28	0.15	0.06	12.12
副腎	2.39	8.27	3.81	2.15	3.96	1.35	0.87	2.58	0.35	40.23
肝臓	1.02	1.55	3.47	1.08	1.92	0.99	0.47	0.20	0.16	11.13
脾臓	0.88	1.10	2.01	0.96	1.01	0.34	0.17	0.58	0.12	9.77
小腸 ^a	0.50	0.50	0.77	0.68	1.00	4.68	11.23	1.69	0.33	50.88
大腸 ^a	0.28	0.24	0.26	0.15	0.25	0.09	8.06	7.00	2.07	112.37
腎臓	1.95	3.56	2.56	0.76	0.78	0.57	0.37	0.42	0.37	11.37
心臓	2.43	2.35	1.08	0.40	0.58	0.24	0.17	0.12	0.08	4.36
胃 ^a	0.11	0.05	0.84	0.55	1.22	0.78	0.18	0.86	0.05	12.73
血液	0.22	0.19	0.27	0.12	0.28	0.21	0.19	0.08	0.06	2.94
すい臓	0.77	1.26	0.42	0.56	0.56	0.15	0.12	0.16	0.06	3.88
腹筋	0.35	0.56	0.62	0.46	0.31	0.08	0.08	0.19	0.05	3.34
腹部脂肪	0.30	0.24	0.29	0.21	0.14	0.18	0.15	0.09	0.05	2.59
脳	0.13	0.27	0.22	0.09	0.24	0.13	0.03	0.05	0.03	1.51
精巣	0.06	0.12	0.16	0.07	0.16	0.17	0.15	0.12	0.06	2.82

^a 内容物を測定

参考文献⁹ Table 3 より改変引用

表 7 -雄ラットに 20 mg/kg の ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回腹腔内投与したときの組織中濃度推移

組織	1 min	3 min	15 min	30 min	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	AUC
肺	2.21	1.89	5.45	4.08	4.24	3.80	0.53	0.75	0.07	27.37
副腎	1.16	1.93	5.70	3.19	5.48	2.03	0.74	0.29	0.31	21.77
肝臓	3.07	3.38	5.73	1.94	3.06	1.26	0.65	0.24	0.12	15.24
脾臓	3.52	1.30	1.47	1.92	3.45	1.50	0.29	0.14	0.10	12.49
小腸 ^a	2.22	2.20	0.75	1.07	1.13	1.65	17.25	0.90	0.23	93.51
大腸 ^a	2.43	1.00	0.31	0.29	0.37	0.22	7.71	1.35	1.56	57.55
腎臓	0.58	1.48	1.90	1.54	1.43	1.12	0.45	0.25	0.14	10.89
心臓	0.59	0.38	0.44	0.61	0.59	0.48	0.21	0.14	0.06	4.88
胃 ^a	0.28	0.36	0.18	1.04	0.76	1.59	0.81	0.04	0.02	9.53
血液	0.22	0.10	0.18	0.18	0.33	0.34	0.36	0.08	0.05	4.03
すい臓	2.75	2.77	0.72	2.18	1.27	0.69	0.22	0.18	0.06	7.63
腹筋	3.42	0.29	1.61	0.32	0.31	0.34	0.18	0.04	0.04	3.22
腹部脂肪	2.61	0.56	0.30	0.48	0.37	0.31	0.27	0.13	0.08	4.46
脳	0.06	0.05	0.04	0.05	0.11	0.10	0.05	0.04	0.02	1.13
精巣	0.20	0.05	0.20	0.07	0.14	0.15	0.15	0.13	0.02	2.60

^a 内容物を測定

参考文献⁹ Table 4 より改変引用

表 8 -雄ラットに 20 mg/kg の ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回経口投与したときの組織中濃度推移

組織	1 min	3 min	15 min	30 min	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	AUC
肺	0.46	0.16	0.40	0.51	0.24	1.20	0.19	0.23	0.04	6.772
副腎	0.11	0.32	1.32	0.50	0.37	0.98	0.54	0.98	0.41	17.15
肝臓	0.03	0.04	0.14	0.71	0.73	1.15	0.43	0.39	0.06	9.90
脾臓	0.06	0.19	0.09	0.29	0.14	0.51	0.08	0.16	0.03	3.582
小腸 ^a	0.04	0.03	0.06	0.11	1.35	13.44	4.87	0.87	0.08	65.571
大腸 ^a	0.04	0.02	0.02	0.04	0.03	0.48	0.84	2.15	0.30	26.190
腎臓	0.03	0.04	0.16	0.20	0.15	0.55	0.16	0.17	0.03	1.81
心臓	0.06	0.05	0.16	0.12	0.09	0.21	0.06	0.07	0.03	1.81
胃 ^a	0.57	11.98	41.30	53.17	19.14	13.71	8.4	2.48	0.04	149.20
血液	0.02	0.03	0.02	0.04	0.04	0.08	0.04	0.05	0.03	1.08
すい臓	0.47	0.11	0.05	0.33	0.13	0.26	0.08	0.08	0.03	2.23
腹筋	0.14	0.04	0.13	0.10	0.09	0.10	0.07	0.06	0.06	1.651
腹部脂肪	0.19	0.08	0.07	0.05	0.06	0.18	0.03	0.09	0.10	2.12
脳	0.03	0.02	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02	0.05	0.02	0.83
精巣	0.04	0.01	0.03	0.04	0.02	0.06	0.03	0.09	0.02	1.26

^a 内容物を測定

参考文献9 Table 5 より改変引用

4.2 血球移行、タンパク結合

Kennedy らは、ヒト赤血球を用いた *in vitro* 試験において、プリマキンの赤血球への分布を検討した(17)。ヘマトクリット値を 0.4 に固定して、赤血球に様々な割合の血漿と生理食塩水の混液で再構築した系に ^{14}C -プリマキンを添加したところ、血漿の割合に依存して赤血球への移行が減少した（血漿が 0% の系での赤血球の移行率が 77%～84% に対し、血漿が 100% の系では 10%～30% であった）。なお、ヒトにプリマキン・ニリン酸塩を投与したとき、未変化体及びカルボン酸代謝物の血液／血漿濃度比はいずれも約 0.8 であった(18)。

また赤血球に 0～150 mg/dL の AAG を含んだ生理食塩液で再構築した系に ^{14}C -プリマキンを添加したところ、AAG の割合に依存してプリマキンの赤血球への移行が減少することを確認した。同様にアルブミンを含んだ系においては、赤血球への移行率にあまり変化が見られなかったことから、プリマキンは血漿中では主に AAG に結合することが示唆された(17)。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

Zsila らは、in vitro 試験におけるヒト血清アルブミン及び AAG とプリマキンとの結合親和性を検討したところ、プリマキンはヒト血清アルブミンとの親和性は弱く、AAG との親和性が比較的強いことが示された(19)。

5 代謝

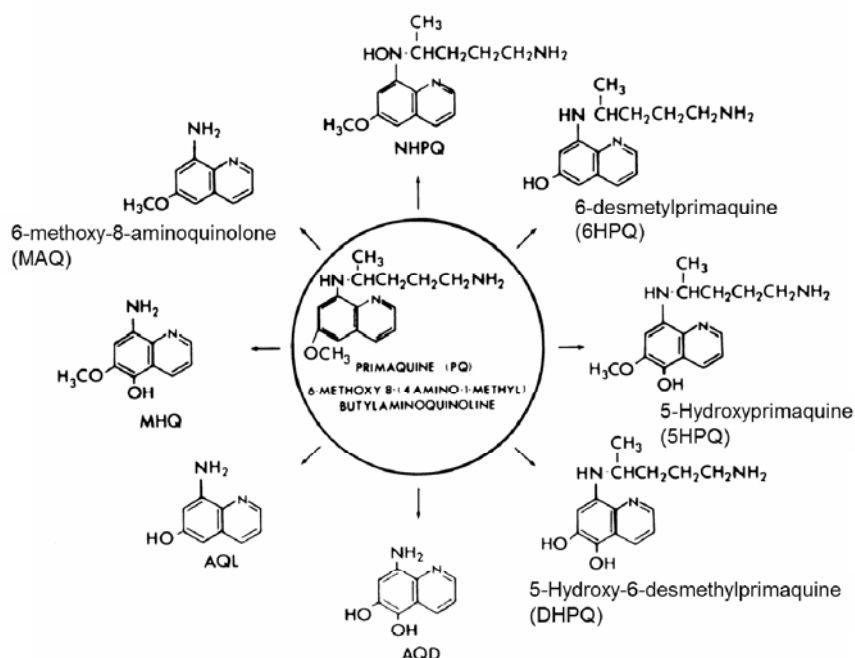
5.1 推定代謝経路

プリマキンのアミノキノロン骨格部分の推定代謝物を図9、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より推定されたプリマキンの代謝経路を図10にそれぞれ示す(13)(20)。

プリマキンの側鎖の代謝について、Frischer らはヒトの赤白血病細胞 (K562) 及び骨髄細胞を用いて検討し(21)、側鎖の代謝には少なくとも3種類の代謝酵素が関与し、酸化脱アミノ化によるアルデヒド体の生成を経たあと、カルボン酸体 (カルボキシプリマキン) 又はアルコール体 (PQ-alcohol) が生成される。カルボキシプリマキンは動物及びヒトにおいて認められる主代謝物である。

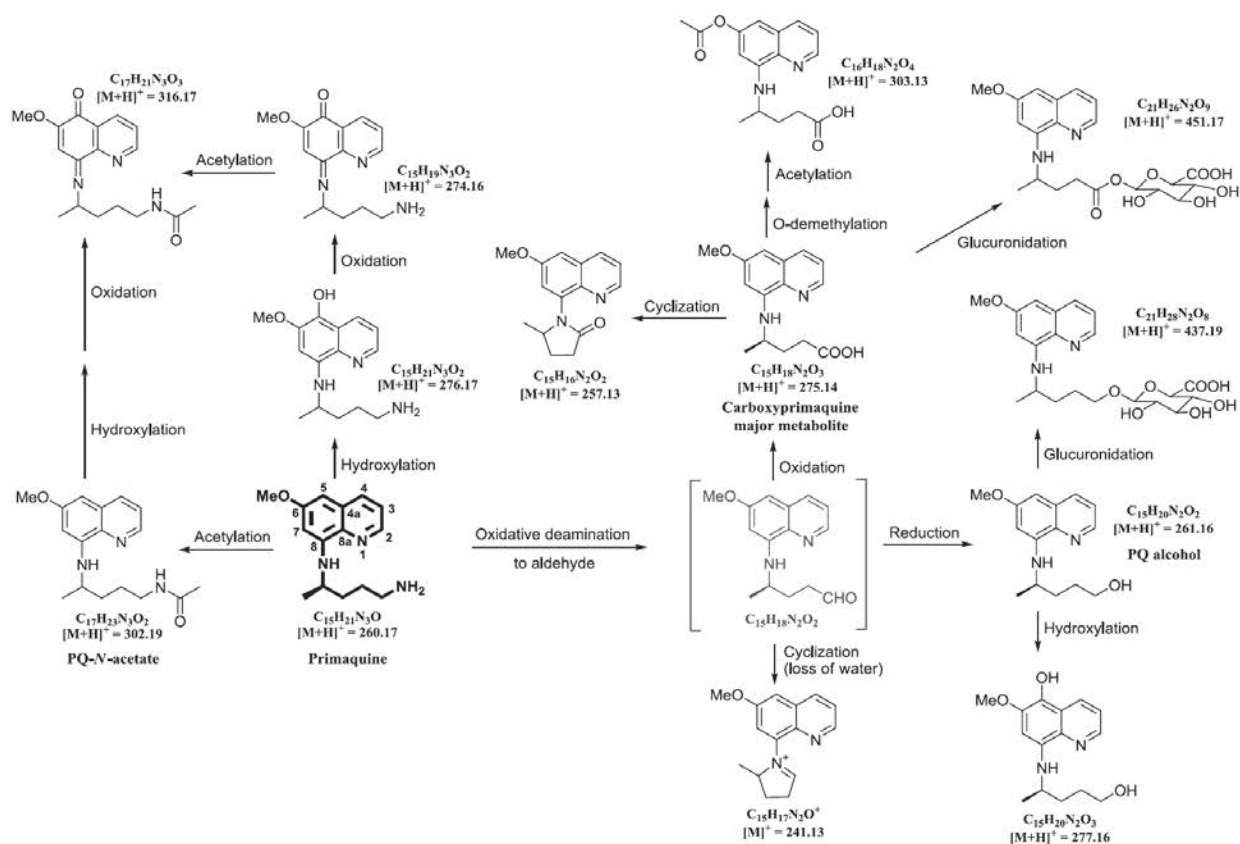
プリマキンのアミノキノリン骨格の代謝については、キノリン骨格の5位の水酸化あるいは6-メトキシ基の脱メチル化を受けて、5-hydroxyprimaquine、5-hydroxy-6-desmethylprimaquine 及び 6-desmethylprimaquine の生成、あるいはN-脱アルキル化を受けた 6-methoxy-8-aminoquinoline が動物及びヒトの *in vitro* 又は *in vivo* 試験の代謝物として認められている(10)(22)(23)(13)(24)(25)。さらに、6-methoxy-8-aminoquinoline (MAQ) からは、ラット及びヒト肝ミクロソームとのインキュベートにより、6-methoxy-8-(N-hydroxy)-aminoquinoline (MAQ-NOH) が生成された[Module 2.6.6]。

図9 - プリマキンのアミノキノリン骨格の代謝



参考文献13 Figure 6 より改変引用

図 10 - ヒト肝細胞を用いたときのプリマキンの推定代謝経路



参考文献20 Figure 2 より引用

5.2 血漿中代謝物

Clark らは、雄ラットを用いてプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内（10 又は 20 mg/kg）、腹腔内（20 mg/kg）、又は経口投与（20 mg/kg）したときの主な血漿中代謝物であるカルボン酸体を定量した(9)。投与経路別のカルボン酸体の AUC を表 9 に示す。

それぞれの投与経路から得られたカルボン酸体の AUC とモル換算で 20 mg/kg と同用量のカルボン酸を直接静脈内投与したときの AUC を比較したとき、静脈内投与では投与量の約 22%がカルボン酸体に代謝され、腹腔内投与では約 45%がカルボン酸に代謝された。腹腔内投与の方がカルボン酸体の AUC が高かったが統計学的な有意差は認められなかった。また経口投与後では投与量の約 4.2%がカルボン酸として検出された。静脈内投与あるいは腹腔内投与との差は、初回通過代謝を受けた可能性が示唆された。

表 9 - ラットにプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内（10 又は 20 mg/kg）、腹腔内（20 mg/kg）、又は経口投与（20 mg/kg）したときのカルボン酸代謝物の AUC

Table II—Area Under the Plasma Concentration versus Time Curves for 8-(3-Carboxy-1-methylpropylamino)-6-methoxyquinoline (III)

Drug Given	Dose, mg/kg	Subject	AUC ^a , µg/mL·h	Conversion to Metabolite ^b , %
Primaquine diphosphate	20 iv	H	166	63.6
		I	14.7	5.63
		J	28.5	10.9
		K	22.6	8.67
Mean ± SD			57.9 ± 72	22 ± 28
Primaquine diphosphate	10 iv	L	20.2	15.5
		M	25.6	19.6
		N	21.3	16.3
Mean ± SD			22.4 ± 2.9	17.1 ± 2.2
Primaquine diphosphate	20 ip	O	56.4	21.6
		P	106.3	40.7
		Q	192.9	73.9
Mean ± SD			118.5 ± 69.1	45 ± 26
Primaquine diphosphate	20 po	R	7.08	2.71
		S	7.55	2.89
		T	17.95	6.88
Mean ± SD			10.8 ± 6.1	4.2 ± 2.4
Carboxylic acid	12 ^c iv	U	216	
		V	298	
		W	270	
Mean ± SD			261 ± 42	

^a Area under the plasma concentration versus time curve for metabolite III. ^b Percent conversion as determined from the curve area of III when primaquine diphosphate was administered and curve area when III was administered directly (iv). ^c Molar equivalent to 20 mg/kg of primaquine diphosphate.

参考文献9 Table 2 より引用

Baker らは、アカゲサルを用いて、6.0 又は 10.5 mg/kg の用量でプリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの血漿中のカルボン酸体を定量した (15)。このとき、プリマキンからカルボン酸体に代謝された割合は、35～83%であった。

5.3 胆汁中、尿中代謝物

Ward らは、ラット肝灌流モデルを用いて ¹⁴C-プリマキン・ニリン酸塩を灌流液中に単回投与 (0.5, 1.5 又は 5 mg) したときの胆汁中に排泄される未変化体及び代謝物の割合を検討した(10)。その結果を用量別に表 10 に示す。用量間で 5-hydroxyprimaquine、5-hydroxy-6-desmethylprimaquine、6-desmethylprimaquine 及びカルボン酸誘導体 (carboxylic acid derivative of primaquine) の生成割合に大きな差は見られなかった。

表 10 - 雄ラットに ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与（0.5, 1.5 又は 5 mg）したときの胆汁中に排泄される未変化体及び代謝物の割合

Composition of ^{14}C radioactivity recovered in bile from the isolated perfused rat liver preparation after administration of ^{14}C -labeled primaquine (0.5, 1.5, and 5.0 mg)

F, free compound; C, conjugated compound.

Compound	% Total ^{14}C Radioactivity Excreted in bile					
	0.5 mg		1.5 mg		5.0 mg	
	F	F + C	F	F + C	F	F + C
5-Hydroxyprimaquine	12.6 ± 1.7		12.4 ± 5.2		8.8 ± 5.2	
5-Hydroxy-6-desmethylprimaquine	15.4 ± 4.9		7.1 ± 4.4		12.8 ± 3.2	
6-Desmethylprimaquine	3.4 ± 0.6		2.2 ± 0.4		2.1 ± 0.2	
Primaquine	5.8 ± 0.9	5.9 ± 0.6	9.4 ± 1.6	8.6 ± 2.0	7.1 ± 1.0	7.8 ± 1.0 ^a
Carboxylic acid derivative of primaquine	1.9 ± 0.6	2.5 ± 0.3	4.1 ± 0.7	4.9 ± 1.9 ^a	3.3 ± 0.1	4.5 ± 0.8 ^a

^a Represents a significant increase in the ^{14}C radioactivity present in the fraction after enzyme hydrolysis ($p \geq 0.05$).

参考文献10 Table 4 より引用

Strother らは、雌イヌを用いて 5 mg/kg のプリマキン・ニリン酸塩及び ^3H -プリマキン・ニリン酸塩を麻酔下で単回静脈内投与したときの尿中に排泄された代謝物について検討した(13)。イヌ尿中には、プリマキンの未変化体の他に代謝物として、5-hydroxyprimaquine (5HPQ)、6-hydroxyprimaquine (6HPQ)、N-脱アルキル体 (N-dealkylated metabolites) 及び 5-hydroxy-6-desmethylprimaquine (DHPQ) が認められた (表 11)。

表 11 - イヌに ^3H -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与したときの尿中の代謝物の割合

Known compound	Radioactivity recovered (%) ^a
5HPQ	46.1 ± 1.2
6HPQ	9.5 ± 0.4
Primaquine	19.7 ± 0.9
N-dealkylated metabolites and DHPQ	7.1 ± 0.3
Total	82.4 ± 4.1

^a Radioactivity recovered at the R_f of known compounds, as a percentage of the total activity applied to the thin-layer chromatography plate. Mean value ± SEM.

参考文献13 Table 4 より引用

5.4 代謝に関与する酵素

Pybus らは、昆虫細胞にヒト CYP 分子種を発現させて得られた各種遺伝子組み換え CYP 分子種に 10 mmol/L のプリマキンを添加したときの各代謝酵素の寄与を検討したところ(25)、MAO-A、CYP2C19、3A4、2D6 の関与が確認された (図 11、表 12)。

図 11 - CYP 分子種、MAO-A, B の存在下でインキュベートしたときの未変化体の減少率

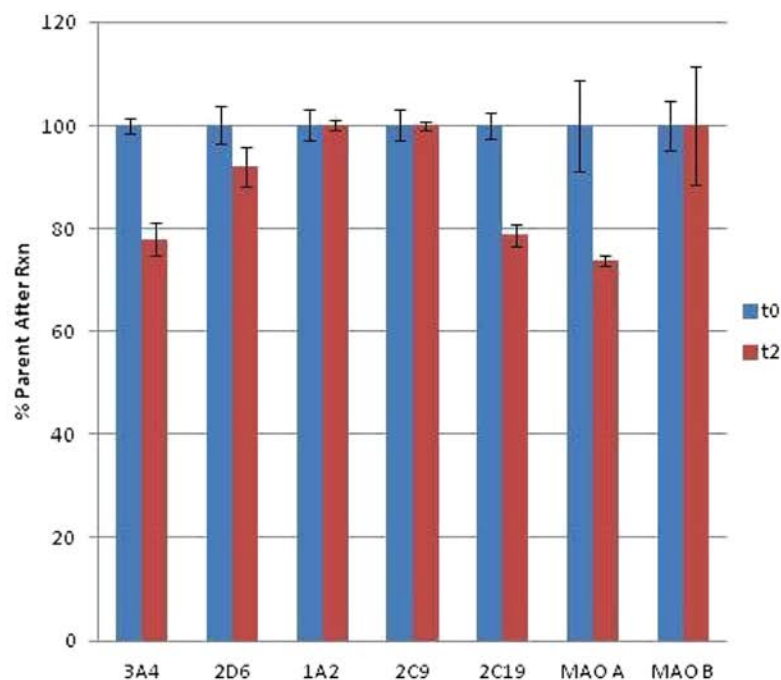


Figure 1 CYP, MAO-A & B activity plotted as % parent loss for PQ after two-hour incubation. Concentrations were as follows: PQ was at 10 mM, CYPs, MAOs were at 100 mg/ml, NADP was 1.3 mM, $MgCl_2$ and G6P were both 3.3 mM, and G6PD was 1 Unit/ml. 3A4, 2D6, 2 C19, and MAO-A show activity. Each experiment was done with an n of four to eight. Error reported as SD.

参考文献²⁵ Figure 1 より引用

表 12 - プリマキン代謝における CYP2D6、3A4、2C19 及び MAO-A の寄与率

Table 1 Steady-State kinetic parameters and RAF weighted contributions for PQ metabolism

	K_m (mM)	V_{max}^a	V_{max}/K_m^b	RAF ^c	Contribution ^d	% Contribution ^e
2D6	37 ± 3	35.2 ± 2.5	951.4	0.014	13.3	1.7
3A4	37 ± 2	3.6 ± 0.2	97.3	0.42	40.9	5.2
2 C19	52 ± 19	25.6 ± 9.5	492.3	0.24	118.2	17.0
MAO-A	17 ± 1	10.4 ± 0.5	615.4	0.97	596.9	76.1

^a Values in picomoles per minute per picomole of enzyme.

^b Values in nL/min/picomole of enzyme.

^c RAF = (rate for probe subs. with HLM)/(rate for probe subs. with isoenzyme).

^d Contribution_i = (rate of metabolism for unknown with isoenzyme).

^e % Contribution_i = (Contribution_i / (Σ Contribution values)) * 100.

参考文献²⁵ Table 1 より引用

また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討⁽²⁶⁾では CYP1A2 及び 2D6、ヒト肝細胞を用いた検討⁽²⁷⁾においては CYP3A4、1A2、2D6 及び MAO-A がプリマキンの代謝に主に関与していることが示唆された。さらに、ラット肝ホモジネートを用いた検討⁽²⁸⁾においても、プリマキンの代謝に CYP 及び MAO の関与が示唆されている。

6 排泄

6.1 尿糞中排泄

Clark らは、雄ラットに ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を単回静脈内投与 (10 mg/kg)、腹腔内 (20 mg/kg)、又は経口投与 (20 mg/kg) したときの投与後 24 時間以内の尿中及び糞中排泄率を検討した。各投与別の尿中及び糞中排泄率を表 13 に示す(9)。尿中及び糞中にそれぞれ総放射能の 11～37%、14～18% が排泄された。

表 13 - 雄ラットにおける尿中及び糞中排泄率

投与経路	投与した放射能に対する回収率 (%)	
	尿中 (0～24 時間)	糞中 (0～24 時間)
静脈内投与	26%	18%
腹腔内投与	37%	14%
経口投与	11%	16%

参考文献9 Table 6 より改変引用

Price らは、サルに ^{14}C -プリマキンを単回静脈内投与 (2 mg/kg) あるいは経口投与 (6 mg/kg) したときの尿中及び糞中排泄率を検討した(11)。いずれの投与経路においても投与後 96 時間以内に尿中及び糞中にそれぞれ総放射能の約 70～80%、約 20% が排泄された。

6.2 胆汁中排泄

Ward らは、ラット肝灌流モデルを用いて、 ^{14}C -プリマキン・ニリン酸塩を 0.5、1.5 及び 5 mg/kg の用量で灌流液中に単回投与したときの胆汁中への総放射能の排泄率を検討した。投与後 5 時間以内に胆汁中に排泄された総放射能の割合は、投与した総放射能の約 33.8～63.8% であり、用量の増加に伴って、その割合は減少した(10)。

Coleman らは、ラット肝灌流モデルを用いて、 ^3H -プリマキン・ニリン酸塩を 0.75 mg/kg の用量で灌流液中に単回投与したときの胆汁中への総放射能の排泄率を検討した。投与後 4 時間以内に胆汁中に排泄された総放射能の割合は、投与した総放射能の 39.9% であった(8)。

7 薬物動態学的薬物相互作用

7.1 CYP 阻害及び誘導

Bapiro らは、ヒト肝がん細胞 (HepG2) を用いて、プリマキンの CYP1A2 の誘導能を検討したところ、プリマキンは 10 $\mu\text{mol/L}$ の高用量において、CYP1A2 の mRNA の発現量の上昇が認められた(29)。

Bapiro らは、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2 の基質であるフェナセチンの代謝阻害について検討したところ、プリマキンの CYP1A2 に対する阻害定数 (K_i) は 0.22 $\mu\text{mol/L}$ であった(30)。

Masimirembwa らは、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2D6 の基質であるブフラロールの代謝阻害について検討したところ、プリマキンの CYP2D6 に対する阻害定数 (K_i) は 23 $\mu\text{mol/L}$ であった(31)。

Zhao らは、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP3A4 の基質であるキニーネの代謝阻害について検討したところ、プリマキンのキニーネの 3 位水酸化に対する IC_{50} は 19.4 $\mu\text{mol/L}$ であった(32)。

7.2 トランスポーターを介した相互作用

Hayeshi らは、Caco-2 細胞を用いて ^3H -タキソールの輸送に及ぼす影響を検討したところ、プリマキンは、 ^3H -タキソールの輸送を 2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 6 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、それぞれ 28% 及び 40% 阻害したことから、プリマキンは P-糖タンパクの阻害剤であると考えられた(33)。

7.3 タンパク結合を介した相互作用

Soo らは雄マウスを用いて、50 mg/kg のイマチニブを 50 mg/kg のケトコナゾール又は 12.5 mg/kg のプリマキンと併用投与したときの薬物相互作用を検討した(34)。各併用投与時の薬物動態パラメータを表 14 に示す。プリマキンを併用投与したとき、コントロール群と比べて、 AUC_{inf} は約 1.6 倍、 V_{ss} は約 1.3 倍に増加した。イマチニブ及びプリマキンは AAG と結合することが知られていることから、プリマキンの併用により、イマチニブが AAG から遊離して、血漿中の非結合型濃度が上昇したものと考えられる。また、この非結合型濃度の上昇及び V_{ss} の増加は、同報告書内で検討されたマウスでの *in vivo* 試験において肝臓及び腎臓中のイマチニブの AUC がプリマキン併用によって上昇したものと矛盾しないと考えられる。

表 14 - マウスにケトコナゾール又はプリマキンを併用投与したときのイマチニブの薬物動態パラメータ

Parameter	Control	Group I	Group II	Group III
Dose (mg/kg)				
Imatinib	50.0	50.0	50.0	50.0
Ketoconazole	–	50.0	–	50.0
Primaquine	–	–	12.5	12.5
C_{Max} (µg/ml) ^a	6.1 ± 1.9	11.6 ± 3.4	4.6 ± 0.9	8.3 ± 1.5
T_{Max} (min)	40	20	20	40
k_{el} (h)	0.293 ± 0.060	0.253 ± 0.099	0.160 ± 0.001	0.461 ± 0.144
$t_{1/2}$ (h)	2.4	2.7	4.3	1.5
$AUC_{0 \rightarrow t_{last}}$ (µg h/ml) ^b	20.7 ± 0.7	32.7 ± 1.6**	25.7 ± 1.2**	27.8 ± 1.3**
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (µg h/ml) ^c	21.5 ± 1.9	35.4 ± 4.1**	34.2 ± 4.3**	28.3 ± 3.0*
V_{SS}/F (l/kg)	8.10	5.25	10.60	6.56
Cl/F (l/h/kg)	2.31	1.40	1.46	1.77
MRT (h)	3.6	3.8	7.3	3.7

MRT, mean residence time.

^aMean ± SD.

^bMean ± SE, based on the Bailer's method for destructive sampling [30].

^cMean ± SD, based on the Yuan's extension to infinity of the Bailer's method [31].

* $P < 0.01$.

** $P < 0.001$.

参考文献34 Table 1 から引用

7.4 他の抗マラリア薬との相互作用

Coleman らは、ラット肝灌流モデルを用いて、³H-プリマキン・ニリン酸塩を 0.75 mg/kg の用量で単回投与したときの Mefloquine 3.8 mg の併用の有無におけるプリマキンの薬物動態への影響を検討した(8)。

投与後 4 時間以内に胆汁中に排泄された総放射能の割合は、投与した総放射能の 39.9%であった。表 15 に示すように、Mefloquine 併用の有無でプリマキンの PK パラメータに大きな差は見られなかった。

表 15 - Mefloquine 3.8 mg の併用の有無におけるプリマキンの PK パラメータ

PK parameters	併用あり	併用なし
$t_{1/2}$ (h)	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.5
AUC (µg.h/mL)	0.37 ± 0.10	0.43 ± 0.14
CL (mL/h)	21.1 ± 4.2	19.0 ± 5.4
V_d (mL)	76.2 ± 31.7	78.9 ± 28.1

8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施されていない。

9 考察及び結論

9.1 薬物動態パラメータ

プリマキンをマウス、ラット、イヌ及びサルに投与したときの消失は速やかであり、消失半減期は約 1～3 時間であった。動物において単回投与と反復投与の薬物動態パラメータを比較した報告はないが、ヒトにおいて単回及び反復投与後の薬物動態パラメータに大きな差は見られなかったこと([Module 2.7.2]参照)、及びプリマキンの消失は速やかであることから、蓄積性はほとんどないと考えられる。

プリマキンの(+)体又は(-)体をマウス及びサルに投与したとき、(+)体と(-)体で未変化体の $t_{\max}$ 及び $C_{\max}$ に大きな差はなかったが、カルボン酸体の濃度は(-)体の方が高かった。

非臨床動物種において、プリマキンの線形性を評価した報告はないが、ヒトにおいては、プリマキンの薬物動態は用量比例的な増加を示していた (Module 2.7.2)。

9.2 吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルにプリマキンを経口投与したとき、プリマキンは速やかに吸収され、投与後 2 時間までに $t_{\max}$ に到達した。ラットにプリマキンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約 25%であった。またサルにプリマキンを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約 53%であった。

プリマキンは、*In vitro* 膜透過性試験の結果から高い膜透過性が示されており、またヒトにプリマキンの放射能標識体（静脈内投与）及び非標識体（経口投与）を投与したときの経口バイオアベイラビリティは 96%であったことから(18)、プリマキンの吸収は良好であると考えられる。しかしながら、ラットにおいて絶対バイオアベイラビリティが高くないが、初回通過効果（代謝又は胆汁中排泄）を受けた可能性が考えられる。

9.3 分布

マウスにおいて、プリマキンを単回静脈内投与したとき、高濃度に分布した組織は、肝臓、肺、腎臓及び骨格筋であり、その他の組織（心臓、胃、十二指腸、直腸、脳）においては、投与量の 1%に満たなかった。

ラットにおいて、プリマキンは主に肝臓、肺、副腎、腎臓、脾臓に分布が認められ、また静脈内投与 6、12、24 時間後に小腸及び大腸に高濃度の放射能が残っていたことから、未変化体あるいはその代謝物の胆汁中排泄が示唆された。

プリマキンの赤血球への移行率は約 10～30%程度と考えられ、血漿中においては、主に AAG に結合すると考えられる。

非臨床動物種においてプリマキンの胎盤通過の可能性について調べた報告はない。

9.4 代謝

プリマキンは主に MAO-A 及び CYP2D6 により代謝され、血漿中の主な代謝物はカルボン酸体のカルボキシプリマキンである。静脈内投与時でのカルボン酸体に代謝される割合は、ラットで約 22%、サルで 35～83%であった。プリマキンの一部の代謝物 (5-Hydroxyprimaquine、5-Hydroxy-6-desmethylprimaquine 及び MAQ-NOH) が、メトヘモグロビン血症、溶血の発生に関与している可能性は否定できないと考えられている (Module 2.6.6)。

9.5 排泄

ラットに ^{14}C -プリマキンを単回静脈内、腹腔内又は経口投与したとき、24 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ 11～37%及び 14～18%が排泄された。また胆汁中排泄率は、投与後 5 時間以内で約 34～64%であった。

サルに ^{14}C -プリマキンを単回静脈内又は経口投与したとき、いずれの投与経路においても 96 時間までに尿中及び糞中にそれぞれ約 70～80%及び 20%が排泄された。

非臨床動物種においてプリマキンの乳汁中排泄を調べた報告はない。

9.6 薬物動態学的相互作用

In vitro 試験において、プリマキンは CYP1A2、2D6 及び 3A4 の阻害を示した。CYP1A2 及び CYP2D6 の阻害定数はそれぞれ 0.22 $\mu\text{mol/L}$ 及び 23 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP3A4 の基質に対する代謝阻害濃度 IC_{50} は 19.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。他の CYP の阻害については報告されていない。ヒトにプリマキンを 15 mg 投与したときの平均 C_{max} は約 0.25 $\mu\text{mol/L}$ であったことから (Module 2.7.2)、臨床用量では CYP1A2 を阻害する可能性が示唆された。また、in vitro 試験でプリマキン 10 $\mu\text{mol/L}$ の用量で CYP1A2 の mRNA の発現量上昇が認められたが、臨床用量での CYP1A2 の誘導の可能性は低いと考えられる。さらに、in vitro 試験でプリマキンは 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で P-gp に対する阻害作用を示したが、臨床用量での P-gp の阻害の可能性は低いと考えられる。

プリマキンは血漿中 AAG との結合親和性が高いことから、AAG と結合する薬物との相互作用の可能性が考えられる。

10 図表

図表は、本文中の適切な場所に入れている。

参 考 文 献

1. Li Q, O'Neil M, Xie L, Caridha D, Zeng Q, Zhang J, 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.
2. Avula B, Khan SI, Tekwani BL, Nanayakkara NP, McChesney JD, Walker LA, Khan IA. Analysis of primaquine and its metabolite carboxyprimaquine in biological samples: enantiomeric separation, method validation and quantification. *Biomed Chromatogr.* 2011;25:1010-7.
3. Baker JK, McChesney JD, Hufford CD, Clark AM. High-performance liquid chromatographic analysis of the metabolism of primaquine and the identification of a new mammalian metabolite. *J Chromatogr.* 1982;230:69-77.
4. Bertol CD, Oliveira PR, Kuminek G, Rauber GS, Stulzer HK, Silva MA. Increased bioavailability of primaquine using poly(ethylene oxide) matrix extended-release tablets administered to beagle dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011;105:475-84.
5. Prasad RN, Garg SK, Mahajan RC, Ganguly NK. Spectrophotometric assay of primaquine in plasma. *Indian J Med Res.* 1983;77:388-90.
6. Saunders D, Vanachayangkul P, Imerbsin R, Khemawoot P, Siripokasupkul R, Tekwani BL, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of (+)-Primaquine and (-)-Primaquine Enantiomers in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7283-91.
7. Pirson P, Steiger R, Trouet A. The disposition of free and liposomally encapsulated antimalarial primaquine in mice. *Biochem Pharmacol.* 1982;31:3501-7.
8. Coleman MD, Fleckenstein L, Heiffer MH. Primaquine disposition in the isolated perfused rat liver: effect of mefloquine induced bile flow reduction. *Biopharm Drug Dispos.* 1989;10:153-64.
9. Clark AM, Baker JK, McChesney JD. Excretion, distribution, and metabolism of primaquine in rats. *J Pharm Sci.* 1984;73:502-6.
10. Ward SA, Mihaly GW, Nicholl DD, Edwards G, Breckenridge AM. The disposition of primaquine in the isolated perfused rat liver. Effect of dose size. *Drug Metab Dispos.* 1985;13:425-9.
11. Price AH, Fletcher KA. Ethnic differences in reactions to drugs and xenobiotics. The metabolism and toxicity of primaquine. *Prog Clin Biol Res.* 1986;214:261-78.
12. Holbrook Jr. DJ, Griffin JB, Fowler L, Gibson BR. Tissue distribution of primaquine in the rat. *Pharmacology* 1981; 22:330-6.
13. Strother A, Fraser IM, Allahyari R, Tilton BE. Metabolism of 8-aminoquinoline antimalarial agents. *Bull World Health Organ.* 1981;59:413-25.

14. Prasad RN, Garg SK, Mahajan RC, Ganguly NK. Pharmacokinetics of primaquine in rhesus monkeys. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985;23:45-6.
15. Baker JK, Bedford JA, Clark AM, McChesney JD. Metabolism and distribution of primaquine in monkeys. *Pharm Res.* 1984;1:98-100.
16. Bergström CA, Strafford M, Lazorova L, Avdeef A, Luthman K, Artursson P. Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties. *J Med Chem.* 2003;46:558-70.
17. Kennedy E, Frischer H. Distribution of primaquine in human blood: drug-binding to alpha 1-glycoprotein. *J Lab Clin Med.* 1990;116:871-8.
18. 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.
19. Zsila F, Visy J, Mády G, Fitos I. Selective plasma protein binding of antimalarial drugs to alpha1-acid glycoprotein. *Bioorg Med Chem.* 2008;16:3759-72.
20. Avula B, Tekwani BL, Chaurasiya ND, Nanayakkara NP, Wang YH, Khan SI et al. Profiling primaquine metabolites in primary human hepatocytes using UHPLC-QTOF-MS with ¹³C stable isotope labeling. *J Mass Spectrom.* 2013;48:276-85.
21. Frischer H, Mellovitz RL, Ahmad T, Nora MV. The conversion of primaquine into primaquine-aldehyde, primaquine-alcohol, and carboxyprimaquine, a major plasma metabolite. *J Lab Clin Med.* 1991;117:468-76.
22. Abu-El-Haj S, Allahyari R, Chavez E, Fraser IM, Strother A. Effects of an NADPH-generating system on primaquine degradation by hamster liver fractions. *Xenobiotica.* 1988;18:1165-78.
23. Idowu OR, Peggins JO, Brewer TG. Side-chain hydroxylation in the metabolism of 8-aminoquinoline antiparasitic agents. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:18-27.
24. Baty JD, Price Evans DA, Robinson PA. The identification of 6-methoxy-8-aminoquinoline as a metabolite of primaquine in man. *Biomed Mass Spectrom.* 1975;2: 304-6.
25. Pybus BS, Sousa JC, Jin X, Ferguson JA, Christian RE, Barnhart R et al. CYP450 phenotyping and accurate mass identification of metabolites of the 8-aminoquinoline, anti-malarial drug primaquine. *Malar J.* 2012;11:259.
26. Li XQ, Björkman A, Andersson TB, Gustafsson LL, Masimirembwa CM. 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.
27. Jin X, Pybus BS, Marcisin SR, Logan T, Luong TL, Sousa J 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. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39:139-46
28. Constantino L, Paixão P, Moreira R, Portela MJ, Do Rosario VE, Iley J. Metabolism of primaquine by liver homogenate fractions. Evidence for monoamine oxidase and cytochrome P450 involvement in the oxidative deamination of primaquine to carboxyprimaquine. *Exp Toxicol Pathol.* 1999;51:299-303.

29. Bapiro TE, Andersson TB, Otter C, Hasler JA, Masimirembwa CM. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:537-42.
30. Bapiro TE, Egnell AC, Hasler JA, Masimirembwa CM. Application of higher throughput screening (HTS) inhibition assays to evaluate the interaction of antiparasitic drugs with cytochrome P450s. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:30-5.
31. Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48:35-8.
32. Zhao XJ, Ishizaki T. The in vitro hepatic metabolism of quinine in mice, rats and dogs: comparison with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:1168-76.
33. Hayeshi R, Masimirembwa C, Mukanganyama S, Ungell ALB. The potential inhibitory effect of antiparasitic drugs and natural products on P-glycoprotein mediated efflux. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29:70-81.
34. Soo GW, Law JH, Kan E, Tan SY, Lim WY, Chay G, et al. Differential effects of ketoconazole and primaquine on the pharmacokinetics and tissue distribution of imatinib in mice. *Anticancer Drugs.* 2010;21:695-703.



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 18

目 次

1	薬物動態試験一覧表	3
2	薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験	4
3	薬物動態試験－単回投与後の吸収	5
4	薬物動態試験－反復投与後の吸収	6
5	薬物動態試験－分布	7
6	薬物動態試験－たん白結合	8
7	薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験	9
8	薬物動態試験－その他の分布試験	10
9	薬物動態試験－In Vivo における代謝	11
10	薬物動態試験－In Vitro における代謝	12
11	薬物動態試験－推定代謝経路	13
12	薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害	14
13	薬物動態試験－累積排泄	15
14	薬物動態試験－胆汁中排泄	16
15	薬物動態試験－薬物相互作用	17
16	薬物動態試験－その他	18

1 薬物動態試験一覧表

該当なし。

2 薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

3 薬物動態試験一回投与後の吸収

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

4 薬物動態試験－反復投与後の吸収

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

5 薬物動態試験一分布

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

6 薬物動態試験－たん白結合

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

7 薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

該当なし。

8 薬物動態試験－その他の分布試験

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

9 薬物動態試験—In Vivo における代謝

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

10 薬物動態試験－In Vitro における代謝

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

11 薬物動態試験－推定代謝経路

推定代謝経路は Module 2.6.4 に記載した。

12 薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

13 薬物動態試験－累積排泄

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

14 薬物動態試験－胆汁中排泄

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

15 薬物動態試験－薬物相互作用

試験結果は Module 2.6.4 に記載した。

16 薬物動態試験－その他

該当なし。