



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Date:

Total number of pages: 2

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

該当なし。



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Date:

Total number of pages: 14

目 次

2.7.2 臨床薬理試験.....	1
表 目 次.....	3
図 目 次.....	3
略号と用語の定義	4
1 背景及び概観	5
1.1 背景	5
1.2 薬物動態の概観.....	5
1.3 外国人薬物動態データの解析と外国臨床データの日本人への外挿可能性	6
2 個々の試験結果の要約.....	8
3 全試験を通しての結果の比較と解析	9
4 特別な試験.....	10
参 考 文 献.....	11
5 付録.....	13

表 目 次

表 1 - プリマキンの臨床薬物動態研究一覧.....	13
表 2 - プリマキンの薬物動態パラメーター一覧.....	14

図 目 次

図 1 - コーカシアン健康被験者にプリマキン 15、30、45 mg を単回経口投与したときの血漿中プリマキン及びカルボキシプリマキン濃度推移（片対数プロット、n=5）(5)	7
--	---

略号と用語の定義

AUC :	Area Under the Concentration versus time curve／血中濃度時間曲線下面積
C _{max} :	Concentration maximum／最高血漿中濃度
CV :	Coefficient of Variation／変動係数
CYP :	Cytochrome P450／チトクロム P450
G6PD :	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase／グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ
t _{1/2} :	Elimination half-life／消失半減期
T _{max} :	Time to concentration maximum／最高血中濃度到達時間
MAO-A :	Monoamine Oxidase／モノアミンオキシダーゼ
WHO :	World Health Organization／世界保健機関

1 背景及び概観

1.1 背景

8-アミノキノリン系抗マラリア薬のプリマキンは、米国での承認（1952年）以降世界各国で製造販売承認を得て最も広範に用いられているが、各国での承認審査時に臨床薬物動態データは提出されていない。しかしながら、2014年にWHOから発行された総説“Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines” (1)、及び、1980年代以降にインド、タイ、ベトナム並びに韓国のアジア地域4か国を含む少なくとも合計6カ国（他にイギリス、オーストラリア）で実施された研究報告を参照したところ、後述のとおり、コーカシアン及びアジア人種間でプリマキンの薬物動態プロファイルに明らかな差異は見られなかったことから、日本人患者にプリマキンを投与したときの薬物動態を海外文献報告に基づいて推定することは可能と考えられた。

1.2 薬物動態の概観

プリマキンの臨床薬物動態研究一覧を表1、プリマキンの薬物動態パラメーター一覧を表2に示した。

なお、ヒト試料を用いた *in vitro* 試験の概要は Module 2.6.4 に記載した。

タイ人健康被験者5名にプリマキン 15 mg を単回及び反復（1日1回14日間）投与したとき、平均最高血漿中濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 65 ng/mL 及び 66 ng/mL、平均最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）はともに2時間、平均消失半減期（ $t_{1/2}$ ）はそれぞれ 4.4 時間及び 4.3 時間であった(2)。

タイ人健康被験者11名〔グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損者5名、正常者6名〕及びコーカシアン健康被験者6名（G6PD正常者）にプリマキン 45 mg を単回経口投与、及びタイ人健康被験者3名（G6PD正常者）にプリマキン 15 mg を1日1回5日間反復経口投与したとき、プリマキンの未変化体の尿中排泄率は1%未満であり、最終投与後24時間以降は血漿中にプリマキンの未変化体が検出されなかったこと、及び、タイ人とコーカシアン、あるいは、G6PDの正常者と欠損者の間で薬物動態に大きな違いは見られなかったことが報告されている(3)。タイ人三日熱マラリア感染患者においても、G6PDの正常者と欠損者の間で薬物動態に違いは見られなかった(4)。英国で実施された健康被験者5名を対象とする臨床薬物動態研究（プリマキン 15 mg、30 mg 及び 45 mg を単回経口投与）の結果、プリマキンの経口バイオアベイラビリティは96%であったこと、血漿中プリマキンのAUCは用量比例的な増加を示したこと、及び、消失半減期、クリアランス及び分布容積は用量の違いによらず同様の値を示したことが報告されている(5)。

インドで実施された三日熱マラリア感染患者7名を対象とした臨床薬物動態研究（プリマキン 15 mg を1日1回14日間反復投与）の結果、プリマキンが肝排泄型の薬剤であること（プリマキンの尿中排泄率は著しく低値であり、プリマキンの全身クリアランスはほぼ肝クリアランスに相当した）、プリマキンの薬物動態はマラリア原虫感染により変化しないこと（マラリア感染患者と健康被験者の間でプリマキンの薬物動態に違いは見られなかった）及びプリマキンの薬物動態パラメータの個体間変動

は大きいこと〔AUC₀₋₂₄の変動係数（CV%）が単回及び反復投与時にそれぞれ 54%及び 39%〕が報告されている (6)。韓国人の三日熱マラリア感染患者で血漿中プリマキン濃度の高値及び血漿中カルボキシプリマキン濃度の低値が見られたとの報告もある (7)。プリマキンの薬物動態に関して、大きな性差は認められなかった（プリマキン 30 mg 単回投与）とするオーストラリア健康被験者における報告 (8) と、女性被験者では男性被験者に比べてプリマキンの曝露量が約 2 倍高値を示した（プリマキン 30 mg 反復投与：1 日 1 回 14 日間）とするベトナム人健康被験者における報告 (9) があり、一定の見解は得られていない。

パプアニューギニア人小児健康被験者（5～12 歳、G6PD 正常者）15 名にプリマキン 0.5 mg/kg 及び 13 名に 1.0 mg/kg をそれぞれ単回投与したときのプリマキンの分布容積及び見かけの全身クリアランスは体重 70 kg 相当換算値でそれぞれ 200 L 及び 24.6 L/h であり、成人における文献報告値の範囲内であるととも、忍容性は良好であった(10)。

ベトナム人健康被験者 20 名にプリマキン 30 mg と食事又はグレープフルーツジュースを同時に投与したとき、どちらの場合にも絶食下での投与に比べてバイオアベイラビリティの増大が認められた (11)。タイで実施されたプリマキンと他の抗マラリア薬との相互作用に関する臨床薬物動態研究において、健康被験者 9 名にプリマキン 45 mg とメフロキン（10 mg/kg）を同時に投与したときにプリマキンの薬物動態に対する影響は見られなかったが、熱帯熱マラリア感染患者 14 名にプリマキン 45 mg とキニーネ（10 mg/kg）を同時に投与したときにプリマキンのクリアランスの低下及びカルボキシプリマキンの AUC₀₋₂₄ の有意な増加が報告されている (12)。

プリマキンの代謝には MAO-A が大きく関わっており（酵素活性全体の 76.1%に相当）、それ以外では CYP1A2、2D6 及び 3A4 の関与も示唆されている ([Module 2.6.4])。ヒトでの主代謝物は主に MAO-A を介して生成されるカルボキシプリマキンであること、カルボキシプリマキンはプリマキン投与後 30 分以内から血漿中に認められ、投与後 3～12 時間で C_{max} に到達し、プリマキンに比べて約 10 倍の高濃度で推移したこと、及び、尿中には検出されなかったことが報告されている(13)。なお、マラリア感染患者〔CYP2D6 の Poor Metabolizer (PM) 又は Intermediate Metabolizer (IM) の計 4 名、Extensive Metabolizer (EM) の 21 名を含む〕にプリマキン 30 mg を 14 日間投与したところ、EM の 21 名全員が再発を認めなかったのに対して、PM 又は IM の 4 名中 2 名に再発が認められたことから、マラリア休眠体に対するプリマキンの殺滅作用に CYP2D6 代謝が関与している可能性を示唆する報告もある (14)。

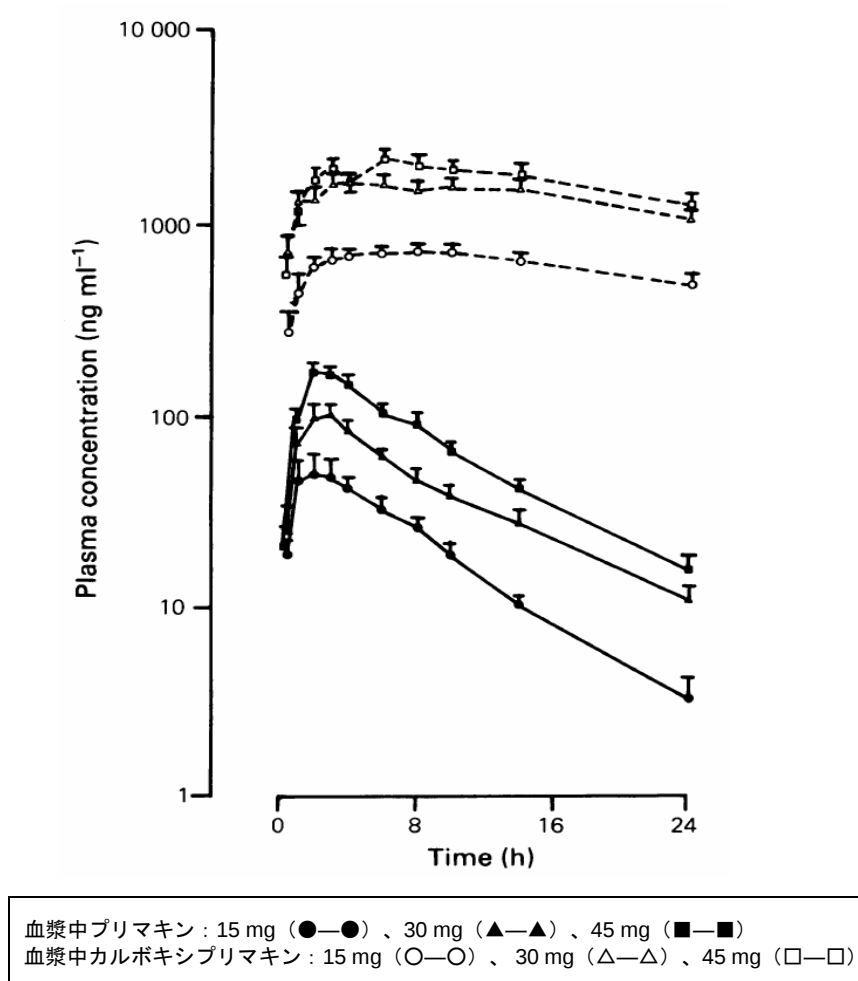
1.3 外国人薬物動態データの解析と外国臨床データの日本人への外挿可能性

プリマキン（15～45 mg）の薬物動態は線形性であり、生物学的利用率は高く、コーカシアン（イギリス、オーストラリア及びタイ）及びアジア人種（インド、タイ及びベトナム）間でプリマキンの薬物動態プロファイルに明らかな差異は見られなかった（1.2 項 薬物動態の概観、表 2 参照）。また、プリマキンの薬物動態への関与が示唆されている代謝酵素に関して、MAO-A 基質のリザトリブタン(15)、CYP1A2 基質のフェナセチン(16)、CYP2D6 基質のデブリソキン(17)及び CYP3A4 基質のミダゾラム(18)

2.7.2 臨床薬理試験
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

ではコーカシアンとアジア人種の間で明らかな薬物動態差は認められなかったとの報告もあること、並びに、プリマキンにはこれら複数の代謝経路が存在することを考慮すると、特定の薬物代謝酵素の遺伝子多型に伴い集団間でプリマキンの薬物動態に著しい差が生じる可能性は少ないものと考えられた。したがって、アジア人種である日本人に本邦での臨床予定用法用量であるプリマキン 15 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態も、海外文献報告と同様の挙動を示すものと推測された。

図 1 -コーカシアン健康被験者にプリマキン 15、30、45 mg を単回経口投与したときの血漿中プリマキン及びカルボキシプリマキン濃度推移（片対数プロット、n=5）(5)



2 個々の試験結果の要約

該当しない

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない

4 特別な試験

該当しない

参考文献

全ての文献の写しを[Module 5.4]に添付する。

1. Recht J, Ashely E, White N: SAFETY OF 8-AMINOQUINOLINE ANTIMALARIAL MEDICINES. World Health Organization. 2014.
2. 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 Pharmac. 1985;19:751-5.
3. Fletcher KA, Price Evans DA, Gilles HM, Greaves J, Bunnag D, Harinasuta T. Studies on the pharmacokinetics of primaquine. Bull World Health Organ 1981;59:407-12.
4. 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;88:220-2.
5. 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 Pharmac. 1985;19:745-50.
6. Bhatia SC, Saraph YS, Revankar SN, Doshi KJ, Bharucha ED, Desai ND, et al. Pharmacokinetics of Primaquine in Patients with P. Vivax Malaria. Eur J Clin Pharmacol. 1986;31:205-10.
7. 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;27:576-80.
8. Elmes NJ, Bennett SM, Abdalla H, Carthew TL, Edstein MD. Lack of sex effect on the pharmacokinetics of primaquine. Am J Trop Med Hyg. 2006;74:951-2.
9. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. Am J Tro Med Hyg. 2009;81:747-53.
10. 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;58:432-9.
11. 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? Br J Clin Pharmac. 2006;61:682-9.
12. Edwards G, McGrath CS, Ward SA, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Davis TM, et al. Interactions among primaquine, malaria infection and other antimalarials in Thai subjects. Br J Clin Pharmac. 1993;35:193-8.

13. 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;17:441-6.
14. 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.
15. 池本文彦, 融太郎, 相島博, 棗田豊. 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.
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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. *Anal Lett.* 1985;18:1671-85.

5 付録

表 1 - プリマキンの臨床薬物動態研究一覧

対象集団（実施国）	投与方法	用量			参考文献	採取検体	定量法
		15 mg	30 mg	45 mg			
健康被験者							
アジア人男性（タイ）	単回・反復投与（1日1回14日間）	○	－	－	(2)	血漿	逆相 HPLC (13)
アジア人男性（タイ）	単回投与	－	－	○	(3)	血漿	GC/MS (19)
アジア人男性（タイ）	単回投与	－	－	○	(12)	血漿	逆相 HPLC (13)
アジア人男女（ベトナム）	反復投与（1日1回14日間）	－	○	－	(9)	血漿	逆相 HPLC (11) (13)
アジア人男女（ベトナム）	単回投与	－	○	－	(11)	血漿	逆相 HPLC (11) (13)
コーカシアン男性（タイ）	単回投与	－	－	○	(3)	血漿	GC/MS (19)
コーカシアン男性（イギリス）	単回投与	○	○	○	(5)	血漿	逆相 HPLC (13)
コーカシアン男性（イギリス）	単回投与	－	－	○	(13)	血漿	逆相 HPLC (13)
コーカシアン男女（オーストラリア）	単回投与	－	○	－	(8)	血漿	逆相 HPLC (8) (13)
マラリア感染患者							
アジア人男性（タイ）	反復投与（1日1回14日間）	○	－	－	(4)	血漿	逆相 HPLC (4)
アジア人男性（インド）	反復投与（1日1回14日間）	○	－	－	(6)	全血	順相 HPLC (20)
アジア人男性（韓国）	反復投与（1日1回14日間）	○	－	－	(7)	血漿	逆相 HPLC (7)

GC/MS：ガスクロマトグラフィー／マススペクトロメトリー、HPLC：高効率液体クロマトグラフィー

表 2 - プリマキンの薬物動態パラメーター一覧

対象集団（実施国）	性別	例数	用量	投与方法 （測定日）	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	参考文献
健康被験者									
アジア人（タイ）	男性	5	15 mg	RD (D1)	65±34	468±229	2±1	4.4±1.4	(2)
				RD (D14)	66±27	443±233	2±1	4.3±1.5	
	男性	6	45 mg	SD (D1)	NA	1682±455	NA	3.7±0.7	(3)
	男性	9	45 mg	SD (D1)	167	NA	2	6.1	(12)
アジア人（ベトナム）	男性	17	30 mg	RD (D14)	122	917*	2.0	6.1	(9)
	女性	17	30 mg	RD (D14)	212	1909*	3.0	6.8	
	男性	10	30 mg	SD (D1)	120	1094	2.0	7.9	(11)
	女性	10	30 mg	SD (D1)	135	1364	1.8	8.0	
コーカシアン（タイ）	男性	6	45 mg	SD (D1)	NA	1661±270	NA	6.3±1.4	(3)
コーカシアン（イギリス）	男性	5	15 mg	SD (D1)	53±25	500±100	2±1	5.9±2.1	(5)
			30 mg	SD (D1)	104±25	1200±200	3±1	7.4±2.5	
			45 mg	SD (D1)	176±43	1700±400	2±1	6.7±0.5	
	男性	5	45 mg	SD (D1)	153.3±23.5	NA	3±1	7.1±1.6	(13)
コーカシアン（オーストラリア）	男性	9	30 mg	SD (D1)	93±26	1105±475	2.9±0.8	8.0±2.5	(8)
	女性	9	30 mg	SD (D1)	115±38	1240±444	2.2±0.9	8.0±2.2	
マラリア感染患者									
アジア人（タイ）	男性	13	15 mg	SD (D1)	57.7±7.7	547±70	2.2±0.6	6.4±1.9	(4)
アジア人（インド）	男性	7	15 mg	RD (D1)	50.7±21.2	480±260	2.3±1.1	5.6±1.0	(6)
				RD (D14)	49.7±14.4	490±190	2.1±0.9	5.8±0.9	
アジア人（韓国）	男性	30	15 mg	SD (D1)	NA	1970±1360	NA	3.76±1.80	(7)
SD: 単回投与, RD: 反復投与, *AUC _(0-24h)									

SD: 単回投与, RD: 反復投与, *AUC_(0-24h)



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性（適応症）

Date:

Total number of pages: 59

Property of the Sanofi group - strictly confidential

Page 1

目 次

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」	1
2.7.3 臨床的有効性（適応症）	1
表 目 次.....	5
図 目 次.....	5
略号と用語の定義	6
1 背景及び概観	7
1.1 緒言	7
1.1.1 三日熱マラリア及び卵形マラリアにプリマキンを使用した国内外の公表臨床論文.....	7
1.2 規制当局との対面助言等の経緯	9
1.3 試験の方法	9
1.3.1 試験の目的	12
1.3.2 試験のデザイン	14
1.3.3 有効性評価及びパラメータ	18
1.3.3.1 評価期間並びに主要及び（主な）副次有効性評価項目の定義	18
1.3.3.2 症例数の考察	19
1.3.4 データ解析の考察	19
1.3.4.1 投与群	19
1.3.4.2 解析対象集団	19
1.3.4.3 解析手法.....	19
2 個々の試験結果の要約.....	22
2.1 プリマキンの標準量投与による有効性	24
2.1.1 Gogtay NJ らの報告.....	24
2.1.2 Rajgor DD らの報告.....	25
2.1.3 Rowland M らの報告.....	25
2.1.4 Villalobos-Salcedo JM らの報告	26

2.1.5	Alvarez G らの報告	27
2.1.6	Carmona-Fonseca J らの報告	27
2.1.7	Leslie T らの報告	28
2.1.8	Shimizu S らの報告	29
2.1.9	小林らの報告	29
2.2	プリマキンの高用量投与による有効性	30
2.2.1	Leslie T らの報告	30
2.2.2	Krudson S らの報告	31
2.2.3	Shimizu S らの報告	31
2.2.4	小林らの報告	32
2.2.5	Miura T らの報告	32
2.3	G6PD 欠損に関するプリマキンの有効性	32
2.4	小児症例でのプリマキンの有効性	33
2.5	プリマキンの卵形マラリアに関する有効性	34
3	全試験を通しての結果と比較と解析	35
3.1	試験対象集団	35
3.1.1	患者の内訳	35
3.1.2	試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	35
3.1.2.1	人口統計学	35
3.1.2.2	既往歴及び疾患の基準値の特性	37
3.1.2.3	その他の基準値の特性	38
3.1.2.4	前治療及び併用薬／併用療法	38
3.1.2.5	曝露状況	40
3.2	全有効性試験の結果の比較検討	41
3.2.1	主要有効性評価項目	41
3.2.1.1	プリマキンの標準量投与	41
3.2.1.2	プリマキンの高用量投与	42
3.2.1.3	小児症例及び G6PD 欠損症	42
3.2.1.4	卵形マラリア症例	42
3.2.2	副次有効性評価項目	43
3.2.2.1	プリマキンの標準量	43

3.2.2.2	プリマキンの高用量	44
3.3	部分集団における結果の比較	44
3.3.1	人口統計学的及び基準値特性	44
3.3.2	前治療薬及び併用薬／併用療法	45
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	47
4.1	プリマキンの用法・用量の根拠	47
4.1.1	プリマキンの標準量投与	47
4.1.2	プリマキンの高用量投与	49
4.1.3	G6PD 欠損症に関するプリマキンの投与量	51
4.1.4	小児症例でのプリマキンの投与量	52
5	効果の持続、耐薬性	53
参 考 文 献		57
6	付録	59

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び臨床研究の公表論文の一覧	8
表 2 - 三日熱マラリア又は卵形マラリアを対象とした臨床試験及び臨床研究の一覧	10
表 3 - 有効性評価試験の概要	22
表 4 - 人口統計学的特性.....	36
表 5 - マラリアの既往歴.....	38
表 6 - 前治療（併用薬）及びプリマキンの曝露状況	39
表 7 - 年齢別の三日熱マラリアの再発現率.....	44
表 8 - 三日熱マラリア再発現率並びに調整オッズ比（OR）	44
表 9 - 年齢別の三日熱マラリアの再発現率（%）	45
表 10 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析（95%CI）	46
表 11 - 再発現・追跡不能の例数とその割合並びに再発現に関する生存時間解析の要約.....	53

図 目 次

図 1 - 投与群別の三日熱マラリア再発現までの生存時間解析、コロンビアの三日熱マラリア患者でのクロロキン投与後のプリマキン 3 群の投与開始から再発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線.....	54
図 2 - 投与群別の再発現までの期間（Kaplan-Meier 曲線）	55
図 3 - 追跡期間（11 ヶ月間）中の治療群別の Kaplan-Meier 生存曲線	56

略号と用語の定義

95%CI:	95% confidence interval（95%信頼区間）
ANOVA:	analysis of variance（分散分析）
AOR:	adjusted odds ratio（調整オッズ比）
ARR:	absolute risk reduction（絶対リスク減少）
df:	degree of freedom（自由度）
G6PD:	glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）
Hb:	hemoglobin（ヘモグロビン）
HCSP:	Haut Conseil de la santé publique（フランス高等公衆衛生審議会）
IQR:	Interquartile range（四分位範囲）
ITT:	intent-to-treat
NNT:	number needed to treat（治療必要例数）
PCR:	Polymerase Chain Reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PQ:	primaquine（プリマキン）
RR:	relative risk（相対リスク）
SD:	standard deviation（標準偏差）
SSCP:	Single Strand Conformation Polymorphism（一本鎖高次構造多型）
STD:	standard total dose（標準総投与量）
WHO:	World Health Organization（世界保健機関）

1 背景及び概観

1.1 緒言

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等の急性期治療薬を用いて赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプノゾイトを殺滅する三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）薬である。プリマキンは、三日熱マラリア及び卵形マラリアの唯一の根治治療薬として、過去数十年に渡り国内外で既に臨床使用され、海外では、エビデンスに基づき WHO（世界保健機関）(1)、各国のガイドライン(2)(3)(4)及び世界標準的な教科書(5)(6)に本剤の臨床使用が推奨され、国内では、「寄生虫症薬物治療の手引き -2014- 改訂第 8.2 版」(7)で本剤の臨床使用が推奨されている。しかしながらプリマキンは、国内では未承認であり、また代替療法も存在しない。

このような状況下で、今般、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会から「三日熱マラリア及び卵形マラリアに急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の肝細胞中に残存する原虫（ヒプノゾイト）を殺滅する根治治療」の効能に関するプリマキンの開発要望があり、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で当該要望を検討した結果、医療上の必要性が高いと評価され、2012 年 4 月に厚生労働省からサノフィ株式会社に製造販売承認取得のための開発要請がなされた。

しかしながら、本邦では、既に土着マラリアの流行は制圧されており、現在、国内で発生するマラリアは、海外渡航して滞在中に感染する輸入マラリアであり、三日熱マラリア及び卵形マラリア患者への本剤の投与例数は、年間 20 例にも満たない(8)(9)(10)(11)。そのため、国内での臨床試験の実施は長期の年月を要し現実的ではなく、また、海外では、本剤のエビデンスは既に蓄積され臨床使用されているため、新たに本剤の有効性・安全性を評価する臨床試験の実施は困難である。

以上のことを踏まえて、国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文を用いて、プリマキンの三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）を目的に承認申請を行うこととした。

1.1.1 三日熱マラリア及び卵形マラリアにプリマキンを使用した国内外の公表臨床論文

三日熱マラリア及び卵形マラリアにプリマキンを使用した国内外の公表臨床試験・臨床研究論文を [M2.5:1.2.2.5] 項に示した方法で文献検索し、国内臨床研究論文 3 報及び海外臨床試験論文 9 報を選択した。また、三日熱マラリア及び卵形マラリアの日本人患者での再発抑制に及ぼす本剤の影響を検討した観察研究[5.3.5.4-1]による臨床研究論文が、「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」班（略称：熱帯病治療薬研究班）から提供された。

有効性評価には、これらの国内外の臨床試験・研究論文 13 報を用い、これら臨床試験・臨床研究の概略を表 1 に示す。

表 1 - 臨床試験及び臨床研究の公表論文の一覧

添付資料番号	報告者（年）	論文タイトル	有効性	安全性
[5.3.5.1-1]	Gogtay NJ ら（1999） インド 1 施設	Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in <i>Plasmodium vivax</i> infections	○	○
[5.3.5.1-2]	Rajgor DD ら（2003） インド 2 施設	Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Mumbai, India	○	—
[5.3.5.1-3]	Rowland M ら（1999） パキスタン 1 施設	Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of <i>vivax</i> malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan	○	○
[5.3.5.1-4]	Villalobos-Salcedo JM ら（2000） ブラジル 1 施設	In-vivo sensitivity of <i>Plasmodium vivax</i> isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine	○	○
[5.3.5.1-5]	Alvarez G ら（2006） コロンビア 2 地域	Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Colombia	○	—
[5.3.5.1-6]	Carmona-Fonseca J ら（2009） コロンビア 2 地域	Prevention of <i>Plasmodium vivax</i> malaria recurrence: efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days	○	○
[5.3.5.1-7]	Leslie T ら（2004） パキスタン 1 施設	Compliance with 14-day primaquine therapy for radical cure of <i>vivax</i> malaria - a randomized placebo-controlled trial comparing unsupervised with supervised treatment	○	○
[5.3.5.1-8]	Leslie T ら（2008） パキスタン 3 地域	A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of <i>Plasmodium vivax</i> in northwest frontier province, Pakistan	○	○
[5.3.5.1-9]	Krudson S ら（2008） タイ 1 施設	High-dose Primaquine regimens against Relapse of <i>Plasmodium vivax</i> Malaria	○	○
[5.3.5.4-1]	Shimizu S ら（2015） 日本 30 施設	Optimal primaquine use for radical cure of <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium ovale</i> malaria in Japanese travelers - a retrospective analysis	○	○
[5.3.5.4-2]	小林ら（2013） 日本 1 施設	日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験	○	○
[5.3.5.4-3]	Miura T ら（2005） 日本 1 施設	CLINICAL CHARACTERISTICS OF IMPORTED MALARIA IN JAPAN: ANALYSIS AT A REFERRAL HOSPITAL.	○	—
[5.3.5.4-4]	水野ら（2000） 日本 1 施設	本邦における小児マラリアの概況ー過去 20 年間の輸入症例における検討ー	○	—

○：記載あり（安全性に関しては、記載されてはいるものの安全性評価としては不十分）、—：記載なし

1.2 規制当局との対面助言等の経緯

日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会からの「成人及び小児マラリア患者でのプリマキンの効能申請」に関する開発要望に対する医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での評価を踏まえて、2012年4月に厚生労働省からサノフィ株式会社へプリマキンの開発要請がなされた。

この開発要請に基づいて、今日までに、医薬品医療機器総合機構と事前面談を複数回実施し、申請方針について助言を得た。

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。

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

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

1.3 試験の方法

プリマキンの有効性評価に用いた臨床試験論文及び臨床研究論文13報の試験方法の概要を表2に示す。

表 2 - 三日熱マラリア又は卵形マラリアを対象とした臨床試験及び臨床研究の一覧

報告者（年） 添付資料番号 実施国 （施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
Gogtay NJ ら （1999） 5.3.5.1-1 インド （1 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象とした再発抑制 に関するプリマキン 5 日間投与及び WHO が推奨する 14 日間投与との比較検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較 試験	プリマキン未投与群： プリマキン 5 日間投与群： プリマキン 14 日間投与群： プリマキン 15 mg/日	60 62 63	— 5 日間 14 日間
Rajgor DD ら （2003） 5.3.5.1-2 インド （2 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関する有効性 をプリマキン 15 mg/日、14 日間投与及び プリマキン未投与と比較した検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	プリマキン未投与群： プリマキン 14 日間投与群： プリマキン 15 mg/日	142 131	— 14 日間
Rowland M ら （1999） 5.3.5.1-3 パキスタン （1 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するプリマ キン未投与とプリマキン 5 日間投与との比 較並びにプリマキン未投与とプリマキン 14 日間投与との比較 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1996～97 プリマキン未投与群： プリマキン 5 日間投与群： プリマキン 0.25 mg/kg/日 1997～98 プリマキン未投与群： プリマキン 14 日間投与群： プリマキン 0.25 mg/kg/日	250 250 100 100	— 5 日間 — 14 日間
Villalobos-Salc edo JM ら （2000） 5.3.5.1-4 ブラジル （1 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するクロロ キン投与後のプリマキン標準投与及びプリ マキン短期間投与の比較検討 -無作為化、並行群間比較試験	プリマキン標準投与群： プリマキン 0.25 mg/kg/日 プリマキン短期間投与群： 1 日目に 0.75 mg/kg/日、2、3、 4 日目に 0.5 mg/kg/日、5 日目 に 0.25 mg/kg/日	31 30	14 日間 5 日間
Alvarez G ら （2006） 5.3.5.1-5 コロンビア （2 地域）	-三日熱マラリア -クロロキン投与後の三日熱マラリア患者を 対象としたプリマキン 45、105 及び 210 mg 投与時の再発抑制に関する比較検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1) プリマキン 45 mg 群： プリマキン 15 mg/日 2) プリマキン 105 mg 群： プリマキン 15 mg/日 3) プリマキン 210 mg 群： プリマキン 15 mg/日	71 71 68	3 日間 7 日間 14 日間
Carmona-Fons eca J ら（2009） 5.3.5.1-6 コロンビア （2 地域）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象としてプリマキ ンの再発に及ぼす影響の比較検討 a: プリマキンの標準総投与量（STD: 3.5 mg/kg）の 3 日間分割投与及び 14 日間分 割投与との比較検討 b: 標準総投与量の 71%量及び 50%量を 3 日間分割投与した時の比較検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1) STD-14 群： 0.25 mg/kg/日 2) STD-3 群： 1.17 mg/kg/日 3) 71% STD-3 群： 0.83 mg/kg/日 34) 50% STD-3 群： 0.58 mg/kg/日	68 65 28 27	14 日間 3 日間 3 日間 3 日間
Leslie T ら （2004） 5.3.5.1-7 パキスタン （1 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、プラセボを 対照薬として、プリマキンの再発抑制に及 ぼす影響をプリマキン 14 日間の管理指導下 の投与及び非管理指導下の投与との比較検	1) プラセボ群： 2) 管理投与群： プリマキン 0.25 mg/kg 3) 非管理投与群： プリマキン 0.25 mg/kg	212 210 173	— 14 日間 14 日間

2.7.3 臨床の有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

報告者（年） 添付資料番号 実施国 （施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
	討 -単施設、無作為化、非盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験			
Leslie T ら （2008） 5.3.5.1-8 パキスタン （3 地域）	-三日熱マラリア -プリマキンの三日熱マラリア患者の再発抑 制に及ぼす影響について、プラセボを対照 薬として、プリマキン 1 日 1 回 14 日間投 与並びにプリマキン週 1 回 8 週間投与との 比較検討 -非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群 間比較試験	1) プラセボ 8 週間投与群 : 2) プリマキン 14 日間投与群 : プリマキン 0.5 mg/kg/日 3) プリマキン 8 週間投与群 : プリマキン 0.75 mg/kg/週	71 55 74	8 週間 14 日間 8 週間
Krudsood S ら （2008） 5.3.5.1-9 タイ （1 施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、選択された プリマキンの投与方法とアーテスネートと の有効性、安全性及び忍容性、さらに原虫 並びに発熱の消失時間の検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較 試験	急性期治療薬 : アーテスネート 1) グループ 1 : プリマキン 30 mg/日 2) グループ 2 : プリマキン 30 mg/日 3) グループ 3 : プリマキン 30 mg/日 4) グループ 4 : プリマキン 30 mg/日 5) グループ 5 : プリマキン 30 mg/日 6) グループ 6 : プリマキン 30 mg×2 回/日	60 57 56 48 52 49	5 日間 7 日間 9 日間 11 日間 14 日間 7 日間
Shimizu S ら （2015） 5.3.5.4-1 日本 （30 施設）	-日本人症例：三日熱マラリア及び卵形マラ リア -日本人旅行者の三日熱マラリア及び卵形マ ラリアの根治治療のためのプリマキンの至 適用量の検討-後ろ向き解析- -多施設、観察研究、ケースコントロール研 究	プリマキン 15 mg/日 プリマキン 30 mg/日 その他の用法用量	94 (Pv ^a 75,Po ^a 19) 48 37 —	14 日間 14 日間 7 日間 24 日間
小林 ら（2013） 5.3.5.4-2 日本 （1 施設）	-日本人症例：三日熱マラリア及び卵形マラ リア -国立国際医療研究センター病院にてプリマ キンを使用したマラリア症例を対象にプリ マキンの副作用及び投与量に関する検討 -単施設、観察研究、ケースコントロール研 究	S（標準量）：15 mg/日 H（高用量）：30 mg/日	18 (Pv ^a 13,Po ^a 5) 9 9	14 日間 14 日間
Miura T ら （2005） 5.3.5.4-3 日本 （1 施設）	-日本人症例：三日熱マラリア（卵形マラリ ア*） -国内マラリア患者の患者背景及び臨床経過 データの解析からのマラリア治療の問題点 の検討 -単施設、観察研究、ケースコントロール研 究	Pv ^a 再発後のプリマキンの投与 量：15 mg/日又は 30 mg/日	47 (Pv ^a 36,Po ^a 11)	7、9、 11、14 又 は 28 日 間

報告者（年） 添付資料番号 実施国 （施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
水野ら（2000） 5.3.5.4-4 日本 （1施設）	日本人小児症例：三日熱マラリア及び卵形マラリア -幼小児のマラリア感染例は発症経過が定型的でなく、短期間に重篤で致命的となる危険性が高く、その医療対応に万全を期する必要があるため、国内マラリア発生状況の実態調査成績から1980年以降の15歳以下の小児例の検討 -アンケートによる国内小児マラリアの調査、ケースコントロール研究	記載なし	7(Pv ^a 5,Po ^a 2)	記載なし

*：Poの投与内容が不明のため集計から除外

a Pv：三日熱マラリア、Po：卵形マラリア

1.3.1 試験の目的

プリマキンの有効性評価のために、クロロキン等による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者での本剤の根治治療に及ぼす影響を検討した海外臨床試験論文9報並びに国内臨床研究論文4報を用いた（表1、表2）。プリマキンの有効性評価は、これらの臨床試験論文及び臨床研究論文に基づいて、主に再発率（一部、再発現率を含む）により、プリマキンの標準量投与、高用量投与、G6PD（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）欠損症、小児マラリア及び卵形マラリアについて行った。

WHO ガイドライン 2010(1)が推奨するプリマキンの標準量（15 mg/日又は0.25 mg/kg）の14日間投与による有効性評価のために、海外臨床試験論文7報（5.3.5.1-1～7）及び国内臨床研究論文2報（5.3.5.4-1及び2）を用いた。

Gogtay NJ らの報告[5.3.5.1-1]では、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を本剤未投与、本剤5日間投与及び本剤14日間投与による比較検討を目的とした。

Rajgor DD らの報告[5.3.5.1-2]では、三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン未投与群及びプリマキン15 mg、14日間投与群による比較検討を目的とした。

Rowland M らの報告[5.3.5.1-3]では、三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響について、プリマキン5日間投与（0.25 mg/kg）及びプリマキン14日間投与（0.25 mg/kg）をそれぞれプリマキン未投与と比較した。

Villalobos-Salcedo JM らの報告[5.3.5.1-4]では、三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を本剤5日間投与による短期間投与群と本剤14日間投与による標準投与群で比較検討することを目的とした。

Alvarez G らの報告[5.3.5.1-5]では、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン45 mg 群（3日間投与）、105 mg 群（7日間投与）及び210 mg 群（14日間投与）の3群での比較検討を目的とした。

2.7.3 臨床的有効性（適応症） SAR437613 - プリマキンリン酸塩

Carmona-Fonseca J らの報告[5.3.5.1-6]では、三日熱マラリア患者を STD（標準総投与量）-14 群（プリマキン 3.5 mg/kg、14 日間投与）、STD-3 群（プリマキン 3.5 mg/kg、3 日間投与）、71%STD-3 群（プリマキン 2.5 mg/kg、3 日間投与）又は 50%STD-3 群（プリマキン 1.75 mg/kg、3 日間投与）による本剤の三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した。

Leslie T らの報告 [5.3.5.1-7] では、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ群、プリマキン (0.25 mg/kg、14 日間) の管理投与群及び非管理投与群により、本剤の三日熱マラリアの再発（再発又は新たな感染）の抑制に及ぼす影響の比較検討を目的とした。

Shimizu S らの報告[5.3.5.4-1]では、国内で 2003～2012 年に熱帯病治療薬研究班に登録された医療機関 30 施設から収集された日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアを対象にして、根治治療のためのプリマキンの至適用量並びに安全性プロファイルの検討を目的とした。

小林らの報告[5.3.5.4-2]では、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を対象として、プリマキンの副作用及び投与量の検討を目的とした。

プリマキン高用量（30 mg/日又は 0.5 mg/kg）14 日間投与による再発抑制に基づく有効性評価のために海外臨床試験論文 2 報（5.3.5.1-8 及び 9）及び国内臨床研究論文 2 報（5.3.5.4-1 及び 2）を用いた。また、標準量投与から高用量投与に変更し再発抑制を検討した国内臨床研究論文 2 報 (5.3.5.4-1 及び 3) も用いた。

Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]では、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ 8 週間投与群、プリマキン 14 日間投与群（0.5 mg/kg/日）及びプリマキン 8 週間投与群（0.75 mg/kg/週）の 3 群によるプリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響の比較検討を目的とした。

Krudsood S らの報告[5.3.5.1-9]では、三日熱マラリア患者を対象に、マラリア急性期にアーツネート投与後のプリマキン高用量投与（30 mg/日）の 6 群（5、7、9、11、14 日間投与又は 1 日 2 回 7 日間投与）によるプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した。

Shimizu S らの報告[5.3.5.4-1]では、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のためのプリマキンの至適用量の検討を目的とした。小林らの報告[5.3.5.4-2]では、三日熱マラリア及び卵形マラリアを対象にプリマキンの標準量及び高用量による再発の検討を目的とした。Miura T らの報告[5.3.5.4-3]では、プリマキン標準量（15 mg/日を 14 日間）投与後の再発例での根治治療に関する検討が示された。

G6PD 欠損症に関するプリマキンの有効性評価には海外臨床試験論文 1 報 (5.3.5.1-8) のみを用いた。Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]では、軽度から中等度の G6PD 欠損症患者に WHO ガイドライン 2010(1)が推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与による再発抑制に及ぼす影響をプラセボ 8 週間投与群、プリマキン 14 日間投与群（0.5 mg/kg/日）と比較検討することを目的とした。

小児症例に関するプリマキンの有効性評価には、海外臨床試験論文 2 報（5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8）及び国内臨床研究論文 1 報（5.3.5.4-4）を用いた。

Leslie T らの報告[5.3.5.1-7]では、プラセボ又はプリマキン（0.25 mg/kg、14 日間）を投与して、小児症例でのプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を示した。Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]では、プラセボ 8 週間投与群、プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群により年齢別の治療失敗率から小児症例でのプリマキンの再発抑制に及ぼす影響の検討を目的とした。水野らの報告[5.3.5.4-4]では、日本人の小児三日熱マラリア及び卵形マラリアの症例数は少数であり、また、プリマキンの投与量及び投与期間も記載されておらず限界があるものの日本人の当該症例でのプリマキンの再発抑制に関する有効性を提示することとした。

卵形マラリアに関する有効性評価（使用経験のみ）には、Shimizu S ら[5.3.5.4-1]、小林ら[5.3.5.4-2]及び水野ら[5.3.5.4-4]の国内臨床研究論文 3 報を情報が少ないながらも卵形マラリア症例でのプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を示す一助とするために用いた。

1.3.2 試験のデザイン

プリマキンの有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報並びに国内臨床研究論文 4 報の試験のデザインを以下に示す。

海外臨床試験論文 9 報のうち 1 報（5.3.5.1-4）を除く 8 報は非盲検法による臨床試験であった。これら 9 報の臨床試験は、無作為化、並行群間比較試験であり、プリマキンに関する検討は、投与期間の比較（5.3.5.1-1、4）、標準用量と本剤未投与との比較（5.3.5.1-2、3、7）、標準用量と他の用法用量との比較（5.3.5.1-5、6）、高用量と本剤未投与との比較（5.3.5.1-8）及び高用量の用法用量の比較（5.3.5.1-9）が行われていた（表 2）。これら海外臨床試験論文 9 報の中には、二重盲検法により実施された臨床試験の報告はなく、また、卵形マラリアを対象とした報告もなかった。国内での臨床試験論文はなく臨床研究論文のみしか存在しなかった。これら 4 報（5.3.5.4-1～4）には、卵形マラリア患者も含まれていた。

- 5.3.5.1-1 は、三日熱マラリア患者を対象にして、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を本剤未投与（A）群、本剤 5 日間投与（B）群又は本剤 14 日間投与（C）群に無作為に割付け検討した非盲検法による並行群間比較試験である。クロロキン 25 mg/kg を 3 日間分割投与（第 1 日と第 2 日に 10 mg/kg、第 3 日に 5 mg/kg を投与）した後に、A、B、C 群に無作為に割付け、第 4 日から管理指導下にプリマキンが投与された 2 群では本剤 15 mg が 5 日間又は 14 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。
- 5.3.5.1-2 は、三日熱マラリア患者を対象にして、プリマキン未投与群又はプリマキン 14 日間投与群に無作為に割付け、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を検討した非盲検法による並行群間比較試験である。クロロキン 25 mg/kg を第 1 日から第 3 日まで分割投与した後に、プリマキン 14 日間投与群では第 4 日からプリマキン 15 mg/日を管理指導下に投与した。主要な有

効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であった。また、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）-SSCP（一本鎖 DNA 高次構造多型）法による遺伝子型解析が行われた。しかしながら、財源並びに人的資源の不足のために、プリマキン 14 日間投与群のみで実施され、限界があった。他に、プリマキンの血中濃度が測定された。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

- 5.3.5.1-3 は、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響について、プリマキン 5 日間投与及びプリマキン 14 日間投与をそれぞれプリマキン未投与と比較した 2 試験（プリマキン 5 日間投与試験及びプリマキン 14 日間投与試験）の報告である。2 試験ともに三日熱マラリア患者を対象に、プリマキン未投与群又はプリマキン投与群に無作為に割付けた非盲検法による並行群間比較試験である。全症例にクロロキン 25 mg/kg を 3 日間で分割投与し、その後、プリマキン未投与群では未治療とし、プリマキン 5 日間投与試験（プリマキン未投与及びプリマキン 5 日間投与の比較）では、プリマキン 5 日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を 5 日間投与し、プリマキン 14 日間投与試験（プリマキン未投与及びプリマキン 14 日間投与の比較）では、プリマキン 14 日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を 14 日間投与した。いずれの試験でも、プリマキンの投与は管理指導下に行われた。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発（臨床的寄生虫血症発現）であり、副次的な有効性評価項目は、再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間であった。追跡期間は、それぞれ 1 年間であった。
- 5.3.5.1-4 は、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 5 日間投与による短期間投与群と 14 日間投与による標準投与群で比較した無作為化並行群間比較試験である（原著では、盲検試験としているが、試験方法からその旨を確認できなかったため、盲検試験としては本 CTD 中では取り扱わなかった）。短期間投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 5 日間分割投与（7.5、5、5、5、2.5 mg/kg/日）と併用して、プリマキンが 1 日目に 0.75 mg/kg、2、3 及び 4 日目に 0.5 mg/kg、5 日目に 0.25 mg/kg が投与され、標準投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 3 日間分割投与（10、7.5、7.5 mg/kg/日）後に、プリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。また、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析が行われ、再発及び再感染が検討された。追跡調査期間は 90 日間であった。
- 5.3.5.1-5 は、三日熱マラリア患者を対象としたプリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 45 mg 群（3 日間投与）、105 mg 群（7 日間投与）又は 210 mg 群（14 日間投与）の 3 群に無作為に割付けて非盲検法により検討した並行群間比較試験である。全症例に前治療薬としてクロロキン 1,500 mg を 3 回分割投与（600、450 及び 450 mg/日）した後に、45 mg 群（グループ I）では、プリマキン 45 mg を 3 日間、分割投与、105 mg 群（グループ II）では 105 mg を 7 日間、分割投与、210 mg 群（グループ III）ではプリマキン 210 mg を 14 日間、分割投与した。十分な治療効果があった症例で 28 日目以降に認めた三日熱マラリアの寄生虫血症を再発現と定義した。この定義には、再発及び再感染が含まれる。主要な有効性評価項目

は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、同一症例での再発現の回数及び再発現までの期間であった。追跡期間は6ヵ月間であった。

- 5.3.5.1-6 は、三日熱マラリア患者を STD-14 群（プリマキン 3.5 mg/kg、14 日間投与）、STD-3 群（プリマキン 3.5 mg/kg、3 日間投与）、71%STD-3 群（プリマキン 2.5 mg/kg、3 日間投与）又は 50%STD-3 群（プリマキン 1.75 mg/kg、3 日間投与）に無作為に割付けて非盲検法により、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制効果を検討した並行群間比較試験である。症例登録された日から、プリマキンはクロロキンと併用投与された。クロロキンは、全症例に3日間投与された（1日目に 10 mg/kg、2 及び 3 日目に 7.5 mg/kg）。十分な治療効果があった症例で、第 28 日以降に三日熱マラリアの寄生虫血症が認められた場合、再発現とした。この定義には再発及び再感染の両方が含まれる。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間であった。追跡期間は 120 日間であった。
- 5.3.5.1-7 は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ群、プリマキン（0.25 mg/kg、14 日間）の管理投与群又は非管理投与群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制に及ぼす影響を検討したプラセボ対照の並行群間比較試験である。また、本試験では、年齢別に層別して、小児三日熱マラリア症例でのプリマキンの再発に及ぼす影響も検討された。全症例にクロロキン（25 mg/kg）を3日間に渡り分割投与した後に、プラセボ群又は非管理投与群に割付けられた症例には、事前に 14 回分のプラセボ又はプリマキン（0.25 mg/kg）を交付し、毎日の自己投与に関する具体的な説明を行い、治療の全コースを完了するよう強く指示した。管理投与群に割付けられた症例には、14 日間に渡り 1 日 1 回、直接管理下でプリマキンが投与（0.25 mg/kg）された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であり、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間及び再発現の回数であった。追跡期間は 9 ヶ月間であった。
- 5.3.5.1-8 は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ 8 週間投与群、プリマキン 14 日間投与群又はプリマキン 8 週間投与群の 3 群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法によるプラセボ対照の並行群間比較試験である。登録時に全症例で G6PD の検査を実施し、G6PD 欠損症例は無作為化せずにプリマキン 8 週間投与群に割付けた。全症例にクロロキン（25 mg/kg を 3 日間分割投与）が 3 日間投与され、同時に、プラセボ 8 週間投与群ではプラセボを週 1 回 8 週間、プリマキン 14 日間投与群ではプリマキン高用量の 0.5 mg/kg/日を 14 日間、プリマキン 8 週間投与群では WHO ガイドライン 2010(1)が G6PD 欠損患者での本剤の投与方法として推奨しているプリマキン 0.75 mg/kg/週を 8 週間、管理指導下に投与した。また、小児の三日熱マラリア症例の再発抑制に及ぼす本剤の影響についても検討した。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの治療失敗であり、副次

的な有効性評価項目は、三日熱マラリア症状発現の頻度、累積治療失敗率であった。追跡期間は 11 ヶ月間であった。

- 5.3.5.1-9 は、三日熱マラリア患者を対象に、マラリアの急性期にアーテスネート 600 mg が 5 日間（100 mg、1 日 1 回、5 日間）投与された後に、プリマキンの高用量（30 mg/日）投与の 6 グループ（5、7、9、11、14 日間投与及び 1 日 2 回 7 日間投与）に無作為に割付けて、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法による並行群間比較試験である。グループ 1～5 には、プリマキン 30 mg/日が、それぞれ 5、7、9、11 及び 14 日間投与され、グループ 6 ではプリマキン 30 mg が 1 日 2 回、7 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 28 日間であった。
- 5.3.5.4-1 は、国内で 2003 年～2012 年に熱帯病治療薬研究班に登録された医療機関 30 施設から収集した日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリア患者を対象にして、根治治療のためのプリマキンの至適用量並びに安全性プロファイルを検討したケースコントロール研究である。至適用量については、体重当たりの総投与量からの検討もなされた。プリマキンは、7.5 mg、15 mg 及び 30 mg 投与例で検討されていた。プリマキンによる「成功」は、プリマキンの最終投与後、最低 1 年間マラリア症状の発現がないことと定義した。「失敗」は、プリマキン投与後の再発と定義した。有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発（治療失敗）であった。追跡期間は、本剤投与後最低 1 年間であった。
- 5.3.5.4-2 は、国立国際医療研究センター病院にてプリマキン 15 mg/日又は 30 mg/日が投与された日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアを対象として、プリマキンの副作用及び投与量を検討したケースコントロール研究である。主な有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発であった。追跡期間は 6 ヶ月間以上であった。
- 5.3.5.4-3 は、東京大学医科学研究所附属病院（医科研病院）でプリマキンが投与されたマラリア患者（熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリア等）を対象としたケースコントロール研究である。日本人三日熱マラリア患者の再発例での検討が示され、これらの症例でプリマキンの用法用量及び再発の有無が示されていた。主な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間に関する記載はなく、卵形マラリアの有効性に関しては記載されていなかった。
- 5.3.5.4-4 は、国内の 15 歳以下の小児マラリアに関して過去 20 年間に渡りアンケート調査したケースコントロール研究である。小児マラリア症例のマラリア原虫種、治療薬、再発、予後等に関して検討されたが、プリマキンの投与量及び追跡期間に関する記載はなかった。

1.3.3 有効性評価及びパラメータ

1.3.3.1 評価期間並びに主要及び（主な）副次有効性評価項目の定義

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等を用いて赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプノゾイトを殺滅する三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）薬である。そのため、プリマキンの有効性は、クロロキン等による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の三日熱マラリア又は卵形マラリアの再発（一部に再発及び再感染を含む）の有無により評価された。

5.3.5.1-1 の有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であり、有効性評価期間の追跡期間は 6 ヶ月間であった。

5.3.5.1-2 では、プリマキン 14 日間投与群のみで PCR-SSCP 法による遺伝子型解析を用いて再発と再感染が区別された。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発及び再感染を含む再発現であった。他に、プリマキンの血中濃度が測定された。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

5.3.5.1-3 の有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発（臨床的寄生虫血症発現）及び再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間であり、追跡期間は 1 年間であった。

5.3.5.1-4 では、プリマキンの投与開始から 96 時間以内にマラリア原虫が消失し、90 日後までに再検出されない場合を治癒とし、投与開始後 30 日から 90 日に寄生虫血症が再び発現した場合、再発の可能性が示唆されると考えられた。この定義に基づき、三日熱マラリアの再発が評価された。追跡期間は 90 日間であった。また、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析が行われ、再発及び再感染が検討された。

5.3.5.1-5 では、十分に治癒した症例で投与 28 日目以降に認めた三日熱マラリアの寄生虫血症を再発現と定義した。この定義には、再発及び再感染が含まれる。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、同一症例での再発現の回数及び再発現までの期間であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

5.3.5.1-6 では、十分に治癒した症例で、投与第 28 日以降に三日熱マラリアの寄生虫血症を認めた場合、再発現とした。この定義には再発及び再感染の両方が含まれる。有効性の評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）及び再発現までの期間であった。追跡期間は 120 日間であった。

5.3.5.1-7 では、マラリアの新たな症状が認められた場合、顕微鏡検査により確認を行った。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、再発現までの期間及び再発現の回数であった。追跡期間は 9 ヶ月間であった。

5.3.5.1-8 では、治療失敗が疑われた場合（発熱時）に、厚層及び薄層血液塗抹標本により評価し、陽性の場合、失敗例とした。有効性評価項目は、三日熱マラリアの治療失敗、三日熱マラリア症状発現の頻度、累積治療失敗率であった。追跡期間は 11 ヶ月間であった。

5.3.5.1-9 では、投与 14 日目又はその前のマラリア原虫の再度の発現は、アーテスネートによる失敗とした。また、投与 15～28 日のマラリア原虫の再度の発現は、プリマキンによる失敗例とした。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 28 日間であった。

5.3.5.4-1 では、プリマキンによる「成功」は、プリマキンの最終投与後、最低 1 年間マラリア症状の発現がないことと定義した。「失敗」は、プリマキン投与後の再発と定義した。有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発（治療失敗）であった。追跡期間は、本剤投与後最低 1 年間であった。5.3.5.4-2 の有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発であり、追跡期間は 6 ヶ月間以上であった。5.3.5.4-3 の有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間に関する記載はなかった。5.3.5.4-4 では、小児マラリア症例のマラリア原虫種、治療薬、再発、予後等に関して検討されたが、プリマキンの投与量及び追跡期間に関する記載はなかった。

1.3.3.2 症例数の考察

プリマキンの有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報並びに国内臨床研究論文 4 報に、症例数設定に関する記載はなかった。

1.3.4 データ解析の考察

1.3.4.1 投与群

プリマキンが投与された群又はその対照群とした。

1.3.4.2 解析対象集団

海外臨床試験論文 9 報では、三日熱マラリア患者を対象に無作為化され、プリマキンが投与された群又は対照群の症例で三日熱マラリアの再発（再発現を含む）が評価可能な集団が解析対象であった。国内臨床研究論文では、三日熱マラリア患者又は卵形マラリア患者でプリマキンが投与され、再発に関する検討が可能な集団を対象とした。

1.3.4.3 解析手法

1.3.4.3.1 主要有効性解析及び副次有効性評価項目

国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文では、主要な有効性評価項目を定義していなかったため、プリマキンは三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治を、その治療目的とすることから、プリマキンの主要な有効性評価項目を三日熱マラリアの再発（再発現）率又は卵形マラリアの再発（再発現）率として扱った。それ以外の有効性に関する項目を副次有効性評価項目として取り扱った。

5.3.5.1-1 では、三日熱マラリア患者をクロロキン投与後、プリマキン未投与群、プリマキン 5 日間投与群又は 14 日間投与群に無作為に割付けた。追跡期間は 6 ヶ月間であった。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。三日熱マラリアの再発率が示されたのみで、解析方法に関する

記載はなかった。5.3.5.1-2でも、三日熱マラリア患者を対象にプリマキン未投与及びプリマキン 14 日間投与群に無作為に割付けた。クロロキン投与後にプリマキンを 14 日間投与し、主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、追跡期間は 6 ヶ月間であった。三日熱マラリアの再発率及び患者-月当たりの再発現例数が示されたが、解析方法に関する記載はなかった。

5.3.5.1-3では、三日熱マラリア患者を対象にクロロキン投与後に、プリマキン未投与とプリマキン 5 日間投与又はプリマキン未投与とプリマキン 14 日間投与を比較した。主要な有効性評価項目は三日熱マラリアの再発であり、副次的な有効性評価項目は再発までの期間であった。追跡期間は 1 年間であった。三日熱マラリアの再発率を χ^2 検定で、再発までの期間を student の t 検定で解析した。

5.3.5.1-4では、三日熱マラリア患者を対象にクロロキンと併用したプリマキン短期間（5 日間）投与群又はクロロキン投与後の標準投与（14 日間）投与群に無作為に割付けられた。患者背景を ANOVA（分散分析）法により両群間で比較した。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であり、追跡期間は 90 日間であった。三日熱マラリアの再発率は、 χ^2 検定及び Mantel-Haenszel 検定を用いて両群間で比較した。

5.3.5.1-5では、三日熱マラリア患者にクロロキンを投与した後に、プリマキン 45 mg 群、105 mg 群又は 210 mg 群に割付けた。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発率であり、副次的な有効性評価項目は、同一症例での再発現回数及び再発現までの期間であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

データは、SPSS 10.0 版を用いて解析した。連続変数は平均値 $\pm$ SD（標準偏差）で示し、一元配置分散分析で比較した。二値変数は、 χ^2 検定を用いて比較した。再発現は、RR（相対リスク）、ARR（絶対リスク減少）及び NNT（治療必要例数）で比較した。全症例を有効性解析対象（再発現又は追跡不能の時点まで）に含め、投与方法の順守に関わらず、すべての結果は解析に含めた（ITT 解析）。各投与群の再発現までの平均期間を求めるために、生存時間解析が Kaplan-Meyer 法により行われた。Log-rank 及び Breslow 検定により再発現曲線を比較した。生存時間解析のために、追跡期間の 5 ヶ月間に再発現しなかった場合あるいは三日熱マラリアの再発現前に追跡不能となった場合には、最後の血液塗抹標本マラリア検査の時点で打ち切りとした。いずれも 95%CI（信頼区間）であり、p 値はすべて両側とした。Kolmogorov-Smirnov 検定は、連続変数の正規性を検定するために用いた。Kruskal-Wallis 検定は、正規性がない変数に適用した。有意水準は 5%とした。

5.3.5.1-6では、三日熱マラリア患者にクロロキンを投与後に、STD-14 群、STD-3 群、71%STD-3 群又は 50%STD-3 群に無作為に割付けた。追跡期間は 120 日間であった。主要な有効性評価項目は三日熱マラリアの再発率（再発と再感染を含む）、副次的な有効性評価項目は再発までの期間であった。

データ解析には、Epidat 3.1、Epi Info 6.04 及び SPSS 15.0 を用いた。再発現は、RR、ARR 又はリスク差並びに NNT で比較した。Kaplan-Meyer 法による再発現の生存解析は、各群の再発現までの平均時間を求めるために行った。Log-rank 及び Breslow 検定により再発現曲線を比較した。すべての信頼区間は 95%、p 値は両側検定とし、有意水準は 5%とした。

5.3.5.1-7 では、三日熱マラリア患者をプラセボ群、プリマキンの管理投与群又はプリマキンの非管理投与群に無作為に割付けた。全症例にクロロキンが投与された後に、プラセボ又はプリマキンが投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、副次的な有効性評価項目は再発現までの期間及び再発現の回数であった。また、年齢別の三日熱マラリアの再発現率が AOR（調整オッズ比）を用いて検討された。追跡期間は 9 ヶ月間であった。

データ解析には統計ソフト“Stata” Release 5.0.を用いた。治療は家族毎に割付けたため、治療の転帰について同一家族内での個々人の結果の方が、異なる家族間の個々人の結果よりも類似した結果になる可能性が高いため（クラスター内相関）、その影響を考慮した変量効果ロジスティック回帰モデルを用いてデータを解析した。

5.3.5.1-8 では、三日熱マラリア患者をプラセボ 8 週間投与群、WHO ガイドライン 2010(1)が G6PD 欠損症例に推奨するプリマキンの用法用量であるプリマキン 8 週間投与群（0.75 mg/kg/週）又はプリマキンの高用量であるプリマキン 14 日間投与群（0.5 mg/kg/日）に無作為に割付けた。全症例にクロロキンと同時にプリマキン又はプラセボが投与された。追跡期間は 11 ヶ月間であった。

主要な有効性評価項目は、11 ヶ月間の追跡期間中に顕微鏡的に確認された三日熱マラリアのいかなる症状の発現とし、当該症例を治療失敗例として分類した。解析は intention-to-treat で実施した。主要な有効性評価項目に加えて、追跡期間中の新たな三日熱マラリア症状の回数及び累積治療失敗率を副次的な有効性評価項目とした。主要な有効性評価項目を用いた単変量ロジスティック回帰分析から粗オッズ比（OR）を得た。潜在的交絡因子（性別、年齢及び難民村）を先天的に同定し、多変量解析に含めた。次に、優越性（あるいは、それ以外）を評価するために潜在的交絡因子について調整したロジスティック回帰分析により各投与群を順次比較した。治療失敗（すなわち、それ以上のマラリア症状がない）の累積確率を算出するために、初回再発までの時間をエンドポイントとした Kaplan-Meier 生存解析を用いた。追跡不能例は、解析では打ち切りデータとして扱った。データ解析には Stata 10.0 版を用いた。

5.3.5.1-9 では、三日熱マラリア患者を対象に、アーテスネート投与後に、用法・用量の異なるプリマキンの高用量の 6 つのグループに無作為に割付けられた。有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であり、追跡期間は 28 日間であった。記述統計及び統計解析は、Epi Info version 6.04 を用いて行われた。すべての検定は両側で有意水準は 0.05 とした。

5.3.5.4-1 では、収集された三日熱マラリア又は卵形マラリア症例の再発について集計解析され、プリマキン投与後の再発の有無と体重当たりの総投与量との関係が示された。データは Microsoft Excel 2007 及び GraphPad Prism 5 に入力した。患者背景は、IQR（四分位範囲）と共に中央値で示された。Mann-Whitney U test はグループ間の統計的有意差を検定するために用い、有意差は $p < 0.05$ とした。

5.3.5.4-2 では、三日熱マラリアの再発例が示されたが、解析方法に関する記載はなかった。5.3.5.4-3 では、患者背景に関して解析方法が示されたのみであった。5.3.5.4-4 では、本邦での小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療薬と再発の有無が示されていたが、解析方法に関する記載はなかった。

1.3.4.3.2 人口統計学的及び基準値特性

G6PD 欠損に関しては、WHO ガイドライン 2010(1)が推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与を用いて本剤の有効性が検討された（5.3.5.1-8）。解析手法は1.3.4.3.1項を参照のこと。

小児症例に関するプリマキンの有効性を検討した臨床論文は5.3.5.1-7、5.3.5.1-8並びに5.3.5.4-4の3報であったが、特に、解析に関する記載はなかった。

2 個々の試験結果の要約

プリマキンの有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報の有効性評価の概要を表 3 に示す。

プリマキンの標準量投与によりプリマキンの有効性を検討した報告は 9 報、高用量投与により検討した報告は 4 報であった。標準量投与から高用量投与に変更した国内臨床研究論文が 2 報あった。また、WHO ガイドライン 2010(1)が推奨する G6PD 欠損に関するプリマキンの投与方法を用いて本剤の有効性を検討した報告は 1 報、小児症例で有効性を検討した報告は 3 報、卵形マラリアに関する報告は、国内臨床研究 3 報であった。これらの臨床試験及び臨床研究の結果を以下に示す。

表 3 - 有効性評価試験の概要

添付資料 対象患者 番号	有効性 評価項 目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	再発	プリマキン 15 mg/日: プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 プリマキン 14 日間投与群	6 ヶ月間: 60 62 63	11.7% (7) — 26.7 ^a % (16) — 0% (0) —	—
5.3.5.1-2	三日熱マラリア	再発現 (再感 染を含 む)	プリマキン 15 mg/日: プリマキン未投与群 プリマキン 14 日間投与群	6 ヶ月間: 142 131	9.2% (13) 4.6% (6)	13 例/2345 患者-月 6 例/2356 患者-月
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	再発	プリマキン 0.25 mg/kg: 1996~97: 1 回目の再発 プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 2 回目の再発 プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 プリマキン 0.25 mg/kg 1997~98: 1 回目の再発 プリマキン未投与群 プリマキン 14 日間投与群 2 回目の再発 プリマキン未投与群 プリマキン 14 日間投与群	1 年間: 250 250 250 250 100 100 100 100	52% (129) 51% (128) 23% (58) 21% (52) 49% (49) 32% (32) 25% (—) 2% (—)	N.S. N.S. $\chi^2=6, df=1$ $\chi^2=17, df=1$
						0.014 p<0.001

2.7.3 臨床の有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料 番号	対象患者	有効性 評価項目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	再発	ブリマキン標準投与群 ブリマキン 0.25 mg/kg: ブリマキン短期間投与群 ブリマキン 2.5 mg 5 日間分割投与	90 日間: 31 30	6.5% (2) 27% (8)	—	—
5.3.5.1-5	三日熱マラリア	再発現 (再発 及び再 感染を 含む)	ブリマキン 15 mg/日: I) プリマキン 45 mg 群 II) プリマキン 105 mg 群 III) プリマキン 210 mg 群	6 カ月間: 71 71 68	45.1% (32) 36.6% (26) 17.6% (12)	— — —	— — —
						再発現までの 平均生存期間: I) 136 (124~149) II) 143 (130~156) III) 168 (161~175)	Log -rank 0.0008
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	再発現 (再発 及び再 感染を 含む)	I) STD-14 群 ブリマキン 0.25 mg/kg/日: II) STD-3 群 ブリマキン 1.17 mg/kg/日: III) 71% STD-3 群 ブリマキン 0.83 mg/kg/日: IV) 50% STD-3 群 ブリマキン 0.58 mg/kg/日:	120 日間: 68 65 28 27	14.7% (10) 56.9% (37) 53.6% (15) 48.1% (13)	I) vs II) ^a 0.2583 (0.4103~0.4756) I) vs III) ^a 0.2745 (0.1407~0.5355) I) vs IV) ^a 0.3054 (0.1527~0.6110) I) vs II + III + IV) ^a 0.1765 (-)	
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	再発現 (再発 及び再 感染を 含む)	ブリマキン 0.25 mg/kg/日: I) プラセボ群 II) 管理投与群 III) 非管理投与群	9 カ月間: 212 210 173	40.6% (86) 19.0% (40) 19.7% (34)	OR ^b : 1 0.35 (0.21~0.57) 0.37 (0.23~0.59)	<0.01 <0.01
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	再発現 (再発 及び再 感染を 含む)	I) プラセボ 8 週間投与群: プラセボ II) プリマキン 14 日間投与群: ブリマキン 0.5 mg/kg/日 III) プリマキン 8 週間投与群: ブリマキン 0.75 mg/kg/週	11 カ月間: 71 55 74	31.0% (22) 1.8% (1) 5.1% (4)	AOR ^c : I) vs III): 0.05 (0.01~0.2) I) vs II): 0.01 (0.002~0.1) II) vs III): 3.8 (0.4~36.7)	<0.001 <0.001
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	再発	急性期治療薬:アーテスネート I) グループ 1: ブリマキン 30 mg/日 5 日間 II) グループ 2: ブリマキン 30 mg/日 7 日間 III) グループ 3: ブリマキン 30 mg/日 9 日間 IV) グループ 4: ブリマキン 30 mg/日 11 日間 V) グループ 5: ブリマキン 30 mg/日 14 日間 VI) グループ 6: ブリマキン 30 mg × 2 回/日 7 日間	28 日間: 60 57 56 48 52 49	15% (9) 11% (6) 4% (2) 0% 0% 4% (2)	I) vs IV) I) vs V) II) vs IV) II) vs V)	0.004 0.003 0.015 0.014

2.7.3 臨床的有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料 番号	対象患者	有効性 評価項目	投与量又は投与群	追跡期間 症例数	再発率%/ (再発例数)	解析結果	p 値
5.3.5.4-1	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	再発		1 年間: 94 Pv:75 Po:19	5.3 (5/94) Pv:6.7 (5/75) Po: 0 (0)	— — —	— — —
			15 mg/日 14 日間	48	10.4 (5/48)	—	—
			30 mg/日 14 日間	37	0 (0/37)	—	—
			その他の用法用量（不明も含む）	9	0 (0/9)	—	—
5.3.5.4-2	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	再発		6 ヶ月以上: 18 Pv:13 Po:5	5.6 (1/18) Pv:7.7 (1/13) Po: 0 (0/5)	— — —	— — —
			S（標準量）: プリマキン 15 mg/日 14 日間	S:9	S:11.1 (1/9)	—	—
			H（高用量）: プリマキン 30 mg/日 14 日間	H:9	H:0 (0/9)	—	—
5.3.5.4-3	日本人症例: 三日熱マラリア (卵形マラリア*)	再発	Pv: プリマキンの投与方法に関する 記載なし Po: プリマキンの投与の有無に関する 記載なし Pv 再発例 8 例のプリマキンの投与 量・期間:30 mg 又は 15 mg を 7、9、 11、14 あるいは 28 日間	—: Pv:36 (Po*:11)	22.2 (8/36) — (-/-) プリマキン 増量又は投 与期間延長 により有益 な効果が得 られた	—	—
5.3.5.4-4	日本人症例: 小児 三日熱マラリア 小児 卵形マラリア	再発 再発	投与量、投与期間記載なし 投与量、投与期間記載なし	— 5 2	2.9 (2/7) 40.0 (2/5) 0 (0/2)	— — —	— — —

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

- a RR：相対リスク（95%CI）
b OR：オッズ比（95%CI）
c AOR：調整オッズ比（95%CI）
d 原著の数字を記載した

2.1 プリマキンの標準量投与による有効性

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

2.1.1 Gogtay NJ らの報告

Gogtay NJ らの報告[5.3.5.1-1]は、三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を本剤未投与群、本剤 5 日間投与群又は本剤 14 日間投与群に無作為に割付け検討した非盲検法による

2.7.3 臨床的有効性（適応症） SAR437613 - プリマキンリン酸塩

並行群間比較試験である。クロロキン投与後に、プリマキンが投与された群では本剤 15 mg が 5 日間又は 14 日間投与され、主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

三日熱マラリア患者 242 例を本剤未投与（A）群、5 日間投与（B）群又は 14 日間投与（C）群に無作為に割付けた。各投与群の再発例数は、A 群 11.7% (7/60 例)、B 群 25.8% (16/62 例)、C 群 0% (0/63 例) であり、プリマキン 15 mg/日×14 日間投与群では再発例がみられずに有効性が示された。プリマキン 15 mg/日×5 日間投与群では再発を抑制できず無効であった。

2.1.2 Rajgor DD らの報告

Rajgor DD らの報告[5.3.5.1-2]は、三日熱マラリア患者を対象にして、プリマキン未投与群又はプリマキン 14 日間投与群に無作為に割付け、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を検討した非盲検法による並行群間比較試験である。クロロキン 25 mg/kg を第 1 日から第 3 日まで分割投与した後に、プリマキン 14 日間投与群では第 4 日からプリマキン 15 mg/日を管理指導下に投与した。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）であった。また、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析が行われた。しかしながら、財源並びに人的資源の不足のために、プリマキン 14 日間投与群のみで実施され、限界があった。他に、プリマキンの血中濃度が測定された。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

三日熱マラリア患者 273 例を対象にプリマキン未投与群又はプリマキン 15 mg、14 日間投与群に無作為に割付けた。再発現例は、プリマキン未投与群 13 例、プリマキン 14 日間投与群 6 例で、再発現率は、それぞれ 9.2%及び 4.6%であった。なお、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析の結果、プリマキン 14 日間投与群の真の再発は 131 例中 3 例（2.29%）であった。

2.1.3 Rowland M らの報告

Rowland M らの報告[5.3.5.1-3]は、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響について、プリマキン 5 日間投与及びプリマキン 14 日間投与をそれぞれプリマキン未投与と比較した 2 試験（プリマキン 5 日間投与試験及びプリマキン 14 日間投与試験）の報告である。2 試験ともに三日熱マラリア患者を対象に、プリマキン未投与群又はプリマキン投与群に無作為に割付けた非盲検法による並行群間比較試験である。

全症例にクロロキン 25 mg/kg を 3 日間で分割投与し、その後、プリマキン未投与群では未治療とし、プリマキン 5 日間投与試験（プリマキン未投与及びプリマキン 5 日間投与の比較）では、プリマキン 5 日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を 5 日間投与し、プリマキン 14 日間投与試験（プリマキン未投与及びプリマキン 14 日間投与の比較）では、プリマキン 14 日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を 14 日間投与した。

いずれの試験でも、プリマキンの投与は管理指導下に行われた。主要な有効性評価項目は三日熱マラリアの再発（臨床的寄生虫血症発現）、副次的な有効性評価項目は再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間とした。追跡期間は、それぞれ 1 年間であった。2 試験ともにパキスタンのアフガニスタ

ン難民キャンプで実施された無作為化非盲検法による並行群間比較であり、5日間投与試験は三日熱マラリア患者 500 例を、14 日間投与試験は三日熱マラリア患者 200 例を対象とした。

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

プリマキン 14 日間投与試験では、再発率は、プリマキン未投与群で 49% (49/100 例)、プリマキン 14 日間投与群で 32% (32/100 例中) であり、有意に低下した ($\chi^2=6$, df (自由度) =1, $p=0.014$)。2 回目の再発率は、プリマキン未投与群 25%、プリマキン 14 日間投与群で 2% であり、有意な低下であった ($\chi^2=17$, df=1, $p<0.001$)。

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

プリマキン 14 日間投与試験では、再発までの期間は、プリマキン未投与群 68 日 (95%CI : 53~86)、プリマキン 14 日間投与群 103 日 (95%CI : 85~126) であり、再発までの期間は、プリマキン未投与群よりもプリマキン 14 日間投与群で有意に長かった ($t=2.4$, $p=0.017$)。

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

2.1.4 Villalobos-Salcedo JM らの報告

Villalobos-Salcedo JM らの報告[5.3.5.1-4]は、三日熱マラリア患者を対象として、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 5 日間投与による短期間投与群と 14 日間投与による標準投与群に無作為に割付けた並行群間比較試験である。短期間投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 5 日間分割投与 (7.5、5、5、5、2.5 mg/kg/日) と併用して、プリマキンが 1 日目に 0.75 mg/kg、2、3 及び 4 日目に 0.5 mg/kg、5 日目に 0.25 mg/kg が投与され、標準投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 3 日間分割投与 (10、7.5、7.5 mg/kg/日) 後に、プリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。また、PCR-SSCP 法による遺伝子型解析が行われ、再発及び再感染が検討された。追跡調査期間は 90 日間であった。

三日熱マラリア患者 79 例を対象とした。短期間投与群の 8 例 (8/30 例: 27%) 及び標準投与群の 2 例 (2/31 例: 6.5%) で、30 日目から 90 日目までの間に血中マラリア原虫が検出され、再発例であると推定された。なお、遺伝子型解析の結果から短期間投与群の 2 例は、実際には再発ではなく再感染の可能性が高い症例であると考えられた。

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

2.1.5 Alvarez G らの報告

Alvarez G らの報告[5.3.5.1-5]は、三日熱マラリア患者を対象としたプリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン 45 mg 群（3 日間投与）、105 mg 群（7 日間投与）又は 210 mg 群（14 日間投与）の 3 群に無作為に割付けて非盲検法により検討した並行群間比較試験である。全症例に前治療薬としてクロロキン 1,500 mg を 3 回分割投与（600、450 及び 450 mg/日）した後に、45 mg 群（グループ I）では、プリマキン 45 mg を 3 日間、分割投与、105 mg 群（グループ II）では 105 mg を 7 日間、分割投与、210 mg 群（グループ III）ではプリマキン 210 mg を 14 日間、分割投与した。十分な治療効果があった症例で 28 日目以降に認めた三日熱マラリアの寄生虫血症を再発現と定義した。この定義には、再発及び再感染が含まれる。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、副次的な有効性評価項目は、同一症例での再発現の回数及び再発現までの期間であった。追跡期間は 6 ヶ月間であった。

対象例数は三日熱マラリア患者 210 例であった。追跡期間 6 ヶ月間の血中マラリア原虫の再発現率は、プリマキン 210 mg 群 (17.6%) では、プリマキン 45 mg 群 (45.1%) 及びプリマキン 105 mg 群 (36.6%) よりも有意に低く、新たな血中マラリア原虫の発現を抑制したと考えられた。

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

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

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

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

登録から再発現までの期間の平均値±SD は、91±38 日であった。再発現までの期間に関して、グループ I（88±37 日）及び II（85±37 日）は、グループ III（92±38 日）と有意な差があった（Log-rank $p=0.0008$ ）。プリマキン 15 mg が 14 日間投与されたグループ III は、他のグループに比べて再発現のリスクがより低かった。

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

2.1.6 Carmona-Fonseca J らの報告

Carmona-Fonseca J らの報告[5.3.5.1-6]は、三日熱マラリア患者を STD-14（プリマキン 3.5 mg/kg、14 日間投与）群、STD-3（プリマキン 3.5 mg/kg、3 日間投与）群、71%STD-3（プリマキン 2.5 mg/kg、3 日間投与）群又は 50%STD-3（プリマキン 1.75 mg/kg、3 日間投与）群に無作為に割付けて非盲検法により、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制効果を検討した並行群間比較試験である。症例登録された日から、プリマキンはクロロキンと併用投与された。クロロキンは、全症例に 3 日間投与された（1 日目に 10 mg/kg、2 及び 3 日目に 7.5 mg/kg）。十分な治療効果があった症例で、第 28 日目以降に三

2.7.3 臨床的有効性（適応症） SAR437613 - プリマキンリン酸塩

日熱マラリアの寄生虫血症が認められた場合、再発現とした。この定義には再発及び再感染の両方が含まれる。主要な有効性の評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間であった。追跡期間は 120 日間であった。

三日熱マラリア患者 188 例を STD-14 群、STD-3 群、71%STD-3 群又は 50%STD-3 群に無作為に割付けた。

再発現（再発及び新たな感染）率は、STD-14 群で 14.7%、STD-3 群で 56.9%であった。71%STD-3 群及び 50%STD-3 群の投与では、初発後 120 日以内に症例の 48%超が再発を来した。

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

以上、三日熱マラリアの再発抑制には、プリマキンの標準総投与量である 0.25 mg/kg の 14 日間投与は有効であり、プリマキンの標準総投与量を下回る用量の 3 日間分割投与は再発抑制に無効であると考えられた。

2.1.7 Leslie T らの報告

Leslie T らの報告[5.3.5.1-7]は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ群、プリマキン（0.25 mg/kg、14 日間）の管理投与群又は非管理投与群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発の抑制に及ぼす影響を検討したプラセボ対照の並行群間比較試験である。また、本試験では、年齢別に層別して、小児三日熱マラリア症例でのプリマキンの再発に及ぼす影響も検討された。全症例にクロロキン（25 mg/kg）を 3 日間分割投与後に、プラセボ群又は非管理投与群に割付けられた症例には、最初に 14 回分のプラセボ又はプリマキン（0.25 mg/kg）を交付し、毎日の自己投与に関する具体的な説明を行い、投与の全コースを完了するよう強く指示した。管理投与群に割付けられた症例には、1 日 1 回 14 日間、直接管理下でプリマキンが投与（0.25 mg/kg）された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、副次的な有効性評価項目は、再発現までの期間及び再発現の回数であった。追跡期間は 9 ヶ月間であった。

症例数は三日熱マラリア患者 595 例であった。追跡期間 9 ヶ月間のプラセボ群の再発現率は 40.6%であり、プリマキンの管理投与群の再発現率は 19.0%（AOR 0.35（95%CI：0.21~0.57）、 $p < 0.01$ ）、非管理投与群の再発現率は 19.7%（AOR 0.37（95%CI：0.23~0.59）、 $p < 0.01$ ）であり、三日熱マラリアの新たな症状を管理投与群及び非管理投与群共に等しく抑制していると考えられた。

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

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

2.1.8 Shimizu S らの報告

Shimizu S ら[5.3.5.4-1]の報告は、日本国内で 2003 年～2012 年に熱帯病治療薬研究班に登録された 30 施設の医療機関から収集された日本人の三日熱マラリア 75 例及び卵形マラリア 19 例を対象にして、プリマキンの根治治療のための至適用量並びに安全性プロファイルを検討したケースコントロール研究である。主な有効性の評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発（治療失敗）であり、追跡期間は、本剤投与後最低 1 年間であった。

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

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)) で再発を認めた。高用量が投与された症例 (38 例) での再発はなかった。

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

三日熱マラリアの根治治療には体重当たりの総投与量 3.5 mg/kg を要するとの報告(12)(13)がある。体重 60 kg の患者でのプリマキンの標準量 (15 mg/日×14 日間) 投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg に相当する。したがって、プリマキンに対する耐性を示す地域での感染を除き、体重 60kg 未満の三日熱マラリア症例では、体重当たりの総投与量が 3.5 mg/kg を超えることになるため、標準量投与による有効性が期待できる可能性があると考えられる。

以上、三日熱マラリアの治療には、プリマキンの標準量の投与は有効であると考えられたが、感染地域又は体重を考慮したプリマキンの投与量に留意する必要がある。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 (1.1 項を参照) 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。

2.1.9 小林らの報告

小林らの報告[5.3.5.4-2]は、国立国際医療研究センター病院にてプリマキン 15 mg/日又は 30 mg/日が投与された日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアを対象として、プリマキンの副作用及び投与量を検討したケースコントロール研究である。主な有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発であった。追跡期間は 6 ヶ月間以上であった。

プリマキンが投与された三日熱マラリア 13 例及び卵形マラリア 5 例が対象であった。6 ヶ月以上の追跡期間中、18 例中 17 例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された 9 例（三日熱マラリア 4 例の 1 例で再発、卵形マラリア 5 例には再発例はなかった）中、ブラジルから帰国した三日熱マラリア 1 例に再発を認めた。当該症例は再発後、メフロキン投与終了 2 日後から、プリマキン塩基 30 mg/日、14 日間投与し、その後 12 ヶ月間、再発を認めなかった。

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

2.2 プリマキンの高用量投与による有効性

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

2.2.1 Leslie T らの報告

Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]は、三日熱マラリア患者を対象に、プラセボ 8 週間投与群、プリマキン 14 日間投与群又はプリマキン 8 週間投与群の 3 群に無作為に割付けて、プリマキンの三日熱マラリアの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法によるプラセボ対照の並行群間比較試験である。登録時に全症例で G6PD の検査を実施し、G6PD 欠損症例は無作為化せずにプリマキン 8 週間投与群に割付けた。全症例にクロロキン（25 mg/kg を 3 日間分割投与）が 3 日間投与され、同時に、プラセボ 8 週間投与群ではプラセボを週 1 回 8 週間、プリマキン 14 日間投与群ではプリマキン高用量の 0.5 mg/kg/日を 14 日間、プリマキン 8 週間投与群では WHO ガイドライン 2010(1)が G6PD 欠損患者での本剤の投与方法として推奨しているプリマキン 0.75 mg/kg/週を 8 週間、管理指導下に投与した。また、小児の三日熱マラリア症例の再発抑制に及ぼす本剤の影響についても検討した。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの治療失敗であり、副次的な有効性評価項目は、三日熱マラリア症状発現の頻度及び累積治療失敗率であった。追跡期間は 11 ヶ月間であった。

症例数は、三日熱マラリア患者 200 例であった。プラセボ 8 週間投与群の 22/71 例（31.0%）、プリマキン 14 日間投与群の 1/55 例（1.8%）及びプリマキン 8 週間投与群の 4/75 例（5.1%）が治療失敗（三日熱マラリアの症状発現）例であった。AOR から、プリマキン 8 週間投与群はプラセボ 8 週間投与群よりも優れており（AOR 0.05（95%CI：0.01~0.2）、 $p < 0.001$ ）、プリマキン 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも優れていた（AOR 0.01（95%CI：0.002~0.1）、 $p < 0.001$ ）。プリマキン 14 日間投与群の治療率は、プリマキン 8 週間投与群よりもわずかに高くみえた（AOR 3.8（95%CI：0.4~36.7）、 $p = 0.3$ ）が、本試験では同等性あるいは優越性を示すには検出力が不十分であった。

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

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

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

2.2.2 Krudsood S らの報告

Krudsood S らの報告[5.3.5.1-9]は、三日熱マラリア患者を対象に、マラリアの急性期にアーテスネート 600 mg を 5 日間（100 mg、1 日 1 回、5 日間）投与した後に、プリマキンの高用量（30 mg/日）投与の 6 グループ（5、7、9、11、14 日間投与及び 1 日 2 回 7 日間投与）に無作為に割付けて、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響を比較検討した非盲検法による並行群間比較試験である。グループ 1~5 には、プリマキン 30 mg/日、それぞれ 5、7、9、11 及び 14 日間投与され、グループ 6 ではプリマキン 30 mg が 1 日 2 回、7 日間投与された。主要な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間は 28 日間であった。

症例数は、三日熱マラリア患者 399 例であった。プリマキンの投与期間が、それぞれ 5、7 及び 9 日間のグループ（グループ 1、グループ 2 及びグループ 3）で再発し、その再発率はグループ 1 で 15%、グループ 2 で 11%、グループ 3 で 4%であった。投与期間が、11 日間及び 14 日間（グループ 4 及びグループ 5）のグループでは再発せず、これらのグループでの再発率は 0%であった。プリマキン 30 mg が 1 日 2 回、7 日間投与されたグループ 6 では、49 例中 2 例で再発が生じ、再発率は 4%であった。グループ 5（30 mg/日 14 日間投与）の再発率は、グループ 1（ $p=0.003$ ）及びグループ 2（ $p=0.014$ ）の再発率と有意な差があった。追跡期間中（28 日間）の治癒率は、グループ 1 で 85%、グループ 2 で 89%、グループ 3 で 94%、グループ 4 で 100%、グループ 5 で 100%及びグループ 6 で 96%であった。

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

2.2.3 Shimizu S らの報告

Shimizu S らの報告[5.3.5.4-1]では、高用量（30 mg/日×14 日間）投与例 37 例（三日熱マラリア 33 例及び卵形マラリア 4 例）投与では、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を認めなかった（試験デザイン及び方法は、2.1.8項を参照）。

標準量が投与されていた三日熱マラリア症例 34 例のうち 5 例で再発した。これら 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。再発例 5 例のうち 1 例は、本剤の標準量（15 mg/日×14 日間）の 2 回目の投与で治癒した。3 例では標準量（15 mg/日×14 日間）から高用量（30 mg/日×14 日間）に増量して治癒し、1 例ではプリマキン 15 mg/日の 24 日間投与を 2 回行い治癒した（2.1.8項を参照）。

以上、プリマキン標準量から高用量への増量あるいは標準量の繰り返し投与、すなわち体重当たりの総投与量を増加することにより、三日熱マラリアの再発が治癒し、本剤の有効性が示された。

2.2.4 小林らの報告

小林らの報告[5.3.5.4-2]では、プリマキンが投与された三日熱マラリア 13 例及び卵形マラリア 5 例を対象として、プリマキンの副作用及び投与量が検討された。6 ヶ月間以上の追跡期間中、18 例中 17 例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された 9 例中 1 例に再発を認めた。当初からプリマキンの高用量を選択した 9 例は、パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアでの感染例であり、再発を認めなかった（試験デザイン及び方法は、2.1.9 項を参照）。

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

2.2.5 Miura T らの報告

Miura T らの報告[5.3.5.4-3]は、東京大学医科学研究所附属病院（医科研病院）でプリマキンが投与されたマラリア患者（熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリア等）を対象としたケースコントロール研究である。日本人三日熱マラリア患者の再発例での検討が示され、これらの症例でプリマキンの用法用量及び再発の有無が示されていた。主な有効性評価項目は、三日熱マラリアの再発であった。追跡期間に関する記載はなく、卵形マラリアの有効性に関しては記載されていない。

マラリアと診断された患者 170 例（熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア等）の中に、日本人三日熱マラリア患者 38 例及び卵形マラリア患者 11 例が含まれ、日本人三日熱マラリア患者の再発抑制に関して検討された。

日本人三日熱マラリア患者のうちプリマキンが投与された 36 例中 28 例で再発が抑制されたが、プリマキン 15 mg が投与された 8 例（22.2% : 8/36 例）で再発した。これら再発例のうち 6 例（75.0%）は、オセアニア、主にパプアニューギニアでのマラリア感染例であった。プリマキンの標準量（15 mg/日を 14 日間）投与後の再発例（1 例の投与期間は 9 日間）で、本剤を高用量に増量し又は本剤の標準量を繰り返し投与し好ましい効果が得られた。

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

2.3 G6PD 欠損に関するプリマキンの有効性

G6PD 欠損に関する臨床試験は Leslie T らの報告[5.3.5.1-8]の 1 報のみであった。試験デザイン及び方法は、2.2.1 項に示した。軽度から中等度の G6PD 欠損症に WHO ガイドライン 2010(1)が推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週、8 週間投与がプリマキン 14 日間投与又はプラセボと比較検討された（G6PD 欠損症患者 1 例がプリマキン 8 週間投与群（0.75 mg/kg/週）に含まれていた）。プリマキン 8 週間投与（0.75 mg/kg/週）は、プラセボに比し三日熱マラリアの有意な再発抑制を示した（2.2.1 項を参照）。

また、Alving らにより、G6PD 欠損症の三日熱マラリア（Chessson 株）感染患者に 4-アミノキノリンと併用してプリマキン 60、45 又は 30 mg/週（それぞれ 51、40 及び 61 例）を 8 週間投与し、治療失

敗率は各々6%、10%及び56%であり、溶血の点からも45 mg/週の8週間投与は有効であると報告された(14)。

2.4 小児症例でのプリマキンの有効性

小児症例の有効性評価には海外臨床試験論文2報(5.3.5.1-7及び5.3.5.1-8)及び国内臨床研究論文1報(5.3.5.4-4)を用いた。

Leslie Tらの報告[5.3.5.1-7]によれば、管理投与群（プリマキン 0.25 mg/kg、14日間投与）の3～5歳の年齢層でのプラセボ群に対するオッズ比は0.34（95%CI：0.16～0.75、 $p<0.01$ ）、6～10歳の年齢層で0.31（95%CI：0.14～0.67、 $p<0.01$ ）であり、非管理投与群（プリマキン 0.25 mg/kg、14日間投与）の3～5歳の年齢層でオッズ比は0.46（95%CI：0.21～1.00、 $p<0.05$ ）、6～10歳の年齢層で0.32（95%CI：0.14～0.75、 $p<0.01$ ）であった（試験デザイン及び試験方法は、2.1.7項に示した）。管理投与群及び非管理投与群の3～5歳及び6～10歳の年齢層では、プラセボ群に比べ三日熱マラリアの発現率が有意に低かった。なお、11～15歳及び15歳を超える年齢層では、症例数が少なかったため、有意ではなかった。

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

Leslie Tらの報告[5.3.5.1-8]では、年齢別の治療失敗率は、3～10歳の層では、プラセボ8週間投与群32.6%、プリマキン14日間投与群3.3%、プリマキン8週間投与群10.5%、また、11～20歳の層では、プラセボ8週間投与群で35.0%であったのに対して、プリマキン14日間投与群及びプリマキン8週間投与群の両群で共に治療失敗例を認めなかった（試験デザイン及び試験方法は、2.2.1項に示した）。プリマキン14日間投与群及びプリマキン8週間投与群による小児三日熱マラリア症例での再発抑制に関する有効性が示唆された。なお、20歳を超える年齢層では、いずれの群でも、治療失敗例はなかった。

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

水野らの報告[5.3.5.4-4]は、情報に限界があるが日本人の小児三日熱及び卵形マラリア症例でのプリマキンの再発抑制に及ぼす影響を提示するために用いた（試験デザインは、1.3.2項を参照）。1980年以降、1999年までの過去20年間に国内で確認された小児マラリア44例（15歳以下）のうち、日本人症例は14例であった。これらのうち、三日熱マラリアは5例、卵形マラリアは2例であり、プリマキンが投与されていた。三日熱マラリア5例のうち、インドネシア及びタイで感染した三日熱マラリアの2例で再発を認めたが、他の三日熱マラリア3例及び卵形マラリア2例では治癒した。

2.5 プリマキンの卵形マラリアに関する有効性

卵形マラリアの有効性評価には、情報量が少なく限界があるものの卵形マラリア症例での本剤の有効性の一助とするために、国内臨床研究論文 3 報（5.3.5.4-1、2 及び 4）を用いた（これら 3 報の試験の方法は1.3項を参照）。

Shimizu S ら[5.3.5.4-1]は、日本人の卵形マラリア 19 例を対象とし、これら 19 例のうち 14 例にプリマキン 15 mg/日が 14 日間投与され、4 例には 30 mg/日が 14 日間投与された。卵形マラリア全例で再発を認めず、現時点では、卵形マラリアの根治治療には、プリマキンの高用量投与は推奨されないと報告している。小林ら[5.3.5.4-2]は、卵形マラリア 5 例での再発を認めず、卵形マラリアの根治治療には、一般に推奨されているプリマキンの標準量で十分と考えられると報告している。水野ら[5.3.5.4-4]は、日本人小児卵形マラリア 2 例にプリマキンを投与し治癒したと報告している。

3 全試験を通しての結果と比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 患者の内訳

プリマキンの有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報の三日熱マラリア及び卵形マラリア症例の内訳について以下に示す。

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学

プリマキンの有効性評価に用いた国内外の臨床試験論文・臨床研究論文 13 報の人口統計学的特性を表 4 に示す。

三日熱マラリアを対象とした論文は海外 9 報（5.3.5.1-1～9）及び国内 4 報（5.3.5.4-1～4）であり、プリマキンの有効性評価対象例数（プラセボ群あるいは未投与群を含む）は、三日熱マラリア症例が 2,863 例であり、これらのうち、プリマキンが投与された例数は 2,028 例であった。

卵形マラリア症例を含む論文は海外臨床試験論文にはなく、国内臨床研究論文 4 報（5.3.5.4-1～4）のみであった。本剤が投与され、有効性が評価された例数は 26 例であった（Miura T らの報告（5.3.5.4-3）では、卵形マラリア 11 例を含むものの、プリマキンの投与の有無が不明であったため集計から除外した）。また、日本人の三日熱マラリア及び卵形マラリアの有効性対象例数は、それぞれ 129 例並びに 26 例であった（投与例数も同じ）。

これらの臨床試験・研究論文の評価対象例の年齢範囲は 11 ヶ月～88 歳と広範囲であった。小児症例を含む海外臨床試験論文は 3 報（5.3.5.1-3、7、8）あり、最低年齢は 3 歳であった（5.3.5.1-7 及び 8）。WHO ガイドライン 2010(1)が本剤の投与を推奨していない 4 歳未満の症例が含まれていたが、症例数は特定できなかった。一方、最高年齢は 88 歳であった（5.3.5.1-2）。

国内臨床研究論文での日本人の評価対象例の最低年齢は 11 ヶ月（5.3.5.4-4）であり、最高年齢は 62 歳（5.3.5.4-2）であった。

海外臨床試験論文 7 報（5.3.5.1-2～5、7～9）評価対象例の女性の比率は、9.9～57%であった。これらのうちの 2 報（5.3.5.1-2 及び 4）では 9.9～14.1%、20.5～22.5%と小さかった。

国内臨床研究論文 3 報（5.3.5.4-1、2、4）での評価対象例の女性の比率の範囲は、22.2～40.0%であった。

表 4 - 人口統計学的特性

添付 資料番号	対象患者	割付 け例 数	投与量 又は投与群	有効性評価 対象例数	年齢(歳) (平均値、SD、中央値、 IQR、範囲)	男性/女性 (女性%)	小児 症例数
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	83	ブリマキン 15 mg/日: ブリマキン未投与群	60	範囲:16~63	—	—
		80	ブリマキン 5 日間投与群	62		—	—
		81	ブリマキン 14 日間投与群	63		—	—
5.3.5.1-2	三日熱マラリア	—	ブリマキン 15 mg/日: ブリマキン未投与群	142	範囲:16~88	122/20 (14.1)	—
		—	ブリマキン 14 日間投与群	131	範囲:16~68	118/13 (9.9)	—
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	—	ブリマキン 0.25 mg/kg/日: 5 日間投与試験(1996~97): ブリマキン未投与群	250	平均値 10.0	(51)	—
		—	ブリマキン 5 日間投与群	250	10.4		—
		—	ブリマキン 0.25 mg/kg: 14 日間投与試験(1997~98): ブリマキン未投与群	100	平均値 11	(54)	—
		—	ブリマキン 14 日間投与群	100	12		—
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	39	標準投与群: ブリマキン 0.25 mg/kg/日:	31	平均値(SD) 30.7 (9.7)	31/8 (20.5)	—
		40	短期間投与群: ブリマキン 0.75 mg/kg/日、0.5 mg/kg × 3/ 日、0.25 mg/kg/日	30	32.7 (10.4)	31/9 (22.5)	—
5.3.5.1-5	三日熱マラリア	—	ブリマキン 15 mg/日: I) ブリマキン 45 mg 群	71	平均値(SD) 31.0 (13.8)	(43)	—
		—	II) ブリマキン 105 mg 群	71	30.0 (13.4)	(25)	—
		—	III) ブリマキン 210 mg 群	68	29.4 (11.1)	(41)	—
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	—	I) STD-14 群: ブリマキン 0.25 mg/kg/日	68	平均値(SD) 29.2 (11.1)	—	—
		—	II) STD-3 群: ブリマキン 1.17 mg/kg/日	65	28.5 (15.3)	—	—
		—	III) 71% STD-3 群: ブリマキン 0.83 mg/kg/日	28	37.0 (13.1)	—	—
		—	IV) 50% STD-3 群: ブリマキン 0.58 mg/kg/日	27	30.9 (15.8)	—	—
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	—	ブリマキン 0.25 mg/kg/日: I) プラセボ群	212	平均値 11.7	(49)	—
		—	II) 管理投与群	210	14.0	(57)	—
		—	III) 非管理投与群	173	13.1	(45)	—
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	—	I) プラセボ 8 週間投与群	71	中央値 (範囲): 9 (4~50)	(41.4)	20 歳以 下:
		—	II) ブリマキン 14 日間投与群 ブリマキン 0.5 mg/kg/日	55	10 (4~45)	(56.4)	66 49
		—	III) ブリマキン 8 週間投与群 ブリマキン 0.75 mg/kg/週	74	10 (4~80)	(52.0)	61

2.7.3 臨床的有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付 資料番号	対象患者	割付 け例 数	投与量 又は投与群	有効性評価 対象例数	年齢(歳) (平均値、SD、中央値、 IQR、範囲)	男性/女性 (女性%)	小児 症例数
5.3.5.1-9	三日熱マラリア		急性期治療薬:アーテスネート	割付け例数:	平均値(SD)		
		68	I)グループ 1: プリマキン 30 mg/日 × 5 日間	60	26.2 (9.4)	42/26 (38.2)	—
		69	II)グループ 2: プリマキン 30 mg/日 × 7 日間	57	24.5 (8.1)	46/24 (34.8)	—
		66	III) グループ 3: プリマキン 30 mg/日 × 9 日間	56	22.9 (5.8)	46/19 (41.3)	—
		64	IV) グループ 4: プリマキン 30 mg/日 × 11 日間	48	23.7 (8.1)	44/21 (28.8)	—
		66	V) グループ 5: プリマキン 30 mg/日 × 14 日間	52	24.1 (8.2)	41/21 (31.8)	—
		66	VI) グループ 6: プリマキン 30 mg × 2 回/日 7 日間	49	23.7 (7.2)	37/29 (43.9)	—
5.3.5.4-1	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	— — — — —	— — 15 mg/日 14 日間 30 mg/日 14 日間 その他の用法用量(不明 3 例を含む)	94 Pv:75 Po:19 48 37 9	中央値(IQR) 28.0 (23.0~39.0) 29.0 (25.0~35.0)	70/23* (24.7) 55/19* (25.7) 15/4 (21.1)	3 0
5.3.5.4-2	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	— — — — —	— — — S (標準量):プリマキン 15 mg/日 14 日間 H (高用量):プリマキン 30 mg/日 14 日間	18 Pv:13 Po:5 9 9	中央値(範囲) 25 (20~62) — — — —	14/4 (22.2) — — — —	— — — — —
5.3.5.4-3	日本人症例: 三日熱マラリア (卵形マラリア**)	— — —	Pv 再発例 8 例のプリマキンの投与量・期 間:30 mg 又は 15 mg を 7、9、11、14 日 間又は 28 日間	— 36 (Pvのみ) Pv:36 (Po:11**)	— — — —	— — — —	— — — —
5.3.5.4-4	小児日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	— — —	— 投与量、投与期間記載なし 投与量、投与期間記載なし	7 Pv:5 Po:2	範囲: 11 カ月~13 歳 11 カ月~13 歳 3~6 歳	— 2/5 (40.0) 1/4 (25.0) 1/1 (100)	7 5 2

—:記載なし、Pv:三日熱マラリア、Po:卵形マラリア、SD:標準偏差、IQR:四分位範囲、*: Pv:1 例の性別不明、**:Po
の投与内容が不明のため集計から除外

3.1.2.2 既往歴及び疾患の基準値の特性

プリマキンの有効性評価に用いた国内外の臨床試験論文・臨床研究論文 13 報中 3 報（5.3.5.1-4~6）
にマラリアの既往歴に関する情報があつた（表 5）。今までに 34%~51.3%の症例がマラリアに罹患し
ていた。

他の既往歴に関する情報は記載されていなかった。また、合併症に関する情報の記載もなかった。

表 5 - マラリアの既往歴

添付資料番号	投与量又は投与群	症例数	マラリアの既往歴 ^a (%)
5.3.5.1-4	標準投与群	39	20 (51.3)
	短期間投与群	40	16 (40.0)
5.3.5.1-5	プリマキン 45 mg 群	71	27 (37)
	プリマキン 105 mg 群	71	28 (39)
	プリマキン 210 mg 群	68	23 (34)
5.3.5.1-6	STD-14 群	68	1.8±1.3
	STD-3 群	65	2.1±1.3
	71% STD-3 群	28	1.5±0.9
	50% STD-3 群	27	2.8±3.0

^a 5.3.5.1-6 に関しては、前年のマラリアの発症回数（平均値±標準偏差）

3.1.2.3 その他の基準値の特性

G6PD 欠損症の患者ではプリマキン投与により溶血が惹起されることが危惧されることがから、本剤の有効性評価に用いた海外臨床試験論文 9 報中 1 報（5.3.5.1-8）を除き、G6PD 欠損症の患者は除外されていた。Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、WHO ガイドライン 2010⁽¹⁾が軽症から中等症の G6PD 欠損症患者に推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週による投与が行われ、G6PD 欠損症 1 例を認め、Hb（ヘモグロビン）の推移が検討され、正常に復したことが報告された。

また、プリマキンの高用量を投与した Krudsood S らの報告（5.3.5.1-9）でも、G6PD 欠損症例は除外されたが、プリマキンの溶血に及ぼす影響を検討し追跡期間（28 日間）中のヘマトクリットに変化がみられなかったことが報告された。

なお、国内臨床研究論文 4 報のうち、小林らの報告（5.3.5.4-2）では、18 例中 16 例（2 例はデータなし）で G6PD が正常であった旨が記載されていたが、他の臨床研究論文では G6PD 欠損症例に関しては記載されていなかった。なお、熱帯病治療薬研究班から供給されたプリマキンの使用に際しては、当該研究班により事前に G6PD を測定することが求められた（5.3.5.4-1）。

3.1.2.4 前治療及び併用薬／併用療法

プリマキンは、赤血球中のマラリア原虫を殺滅した後に、肝細胞中に残存するヒプノゾイトを殺滅するために用いられる。血中のマラリア原虫殺滅のために、殺シズント薬としてクロロキンやメフロキン等が使用される。

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報の前治療薬について表 6 に示す。

海外臨床試験論文 9 報のうち 8 報（5.3.5.1-1～8）で、クロロキンが前治療薬又は併用薬として使用されていた。7 報（5.3.5.1-1～4、6～8）でクロロキン 25 mg/kg が 3 日間分割投与（5.3.5.1-4 の短期間

2.7.3 臨床的有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

投与群ではクロロキン 25 mg/kg が 5 日間分割投与) され、1 報 (5.3.5.1-5) でクロロキン 1,500 mg が 3 日間分割投与されていた。

クロロキンは 3 報 (5.3.5.1-4 の短期間投与群、5.3.5.1-6 及び 8) で併用投与されていたが、他では、すべて前治療薬として投与されていた。

Krudsood S らの報告 (5.3.5.1-9) では、アーテスネート 600 mg の 5 日間分割投与が前治療薬として投与されていた。

国内臨床研究論文 4 報では、クロロキンの投与が最も多く、次いでメフロキンが多く、他にアーテメター・ルメファントリン、アトバコン・プログアニル、スルファドキシシン・ピリメタミンが前治療薬として使用されていた。

表 6 - 前治療（併用薬）及びプリマキンの曝露状況

添付 資料番号	対象患者	投与群	有効性 評価対 象例数	前治療薬又は併用薬	プリマキン		
					総量	1 日量	投与 期間
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	プリマキン未投与群	60	クロロキン	—	—	—
		プリマキン 5 日間投与群	62	25 mg/kg (10、10、5 mg/kg)	75 mg	15 mg	5 日
		プリマキン 14 日間投与群	63	を 3 日間分割投与	210 mg	15 mg	14 日
5.3.5.1-2	三日熱マラリア	プリマキン未投与群	142	クロロキン	—	—	—
		プリマキン 14 日間投与群	131	25 mg/kg を 3 日間分割投与	210 mg	15 mg	14 日
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	5 日間投与試験 (1996~97) :		クロロキン			
		プリマキン未投与群	250	25 mg/kg を 3 日間分割投与	—	—	—
		プリマキン 5 日間投与群	250		1.25 mg/kg	0.25 mg/kg	5 日
		14 日間投与試験 (1997~98) :		クロロキン			
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	プリマキン未投与群	100	25 mg/kg を 3 日間分割投与	—	—	—
		プリマキン 14 日間投与群	100		3.5 mg/kg	0.25 mg/kg	14 日
		標準投与群	31	クロロキン 25 mg/kg (10、7.5、7.5 mg/kg) を 3 日間分割投与	3.5 mg/kg	0.25 mg/kg	14 日
5.3.5.1-5	三日熱マラリア	短期間投与群	30	クロロキン 25 mg/kg (7.5、5、5、5、2.5 mg/kg) の 5 日間分割投与と プリマキンとの併用投与	2.5 mg/kg	0.75 mg/kg × 1 日 0.5 mg/kg × 3 日 0.25 mg/kg × 1 日	5 日
		I) プリマキン 45 mg 群	71	クロロキン	45 mg	15 mg	3 日
		II) プリマキン 105 mg 群	71	1,500 mg (600、450、450 mg)	105 mg	15 mg	7 日
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	III) プリマキン 210 mg 群	68	を 3 日間分割投与	210 mg	15 mg	14 日
		I) STD-14 群	68	クロロキン	3.5 mg/kg	0.25 mg/kg	14 日
		II) STD-3 群	65	25 mg/kg (10、7.5、7.5 mg/kg)	3.5 mg/kg	1.17 mg/kg	3 日
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	III) 71% STD-3 群	28	を 3 日間分割投与	2.5 mg/kg	0.83 mg/kg	3 日
		IV) 50% STD-3 群	27		1.75 mg/kg	0.58 mg/kg	3 日
		I) プラセボ群	212	クロロキン	—	—	—
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	II) 管理投与群	210	25 mg/kg を 3 日間分割	3.5 mg/kg	0.25 mg/kg	14 日
		III) 非管理投与群	173		3.5 mg/kg	0.25 mg/kg	14 日

2.7.3 臨床の有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付 資料番号	対象患者	投与群	有効性 評価対 象例数	前治療薬又は併用薬	プリマキン		
					総量	1日量	投与 期間
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	I) プラセボ 8 週間投与群	71	クロロキン	—	—	—
		II) プリマキン 14 日間投与群	55	25 mg/kg を 3 日間分割投与と	7 mg/kg	0.5 mg/kg/日	14 日
		III) プリマキン 8 週間投与群	74	プリマキンとの併用投与	6 mg/kg	0.75 mg/kg/週	8 週
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	I) グループ 1: プリマキン 30 mg/日 5 日間	60	アーテスネート 600 mg を 5 日間分割投与	150 mg	30 mg	5 日
		II) グループ 2: プリマキン 30 mg/日 7 日間	57		210 mg	30 mg	7 日
		III) グループ 3: プリマキン 30 mg/日 9 日間	56		270 mg	30 mg	9 日
		IV) グループ 4: プリマキン 30 mg/日 11 日間	48		330 mg	30 mg	11 日
		V) グループ 5: プリマキン 30 mg/日 14 日間	52		420 mg	30 mg	14 日
		VI) グループ 6: プリマキン 30 mg × 2 回/日 7 日間	49		420 mg	60 mg	7 日
5.3.5.4-1	日本人: 三日熱マラリア 75 例 卵形マラリア 19 例		94	クロロキン 40 例			
		15 mg/日 14 日間	48	メフロキン 32 例	210 mg	15 mg	14 日
		30 mg/日 14 日間	37	アーテメーター・ルメファン	420 mg	30 mg	14 日
		その他の投与量（不明も含む）	9	トリン 6 例、 その他 15 例、 記載なし 1 例			
5.3.5.4-2	日本人: 三日熱マラリア 13 例 卵形マラリア 5 例	S（標準量）: プリマキン 15 mg/9 日 14 日間	9	クロロキン 9 例、メフロキン 210 mg 7 例、アーテメーター・ルメ 420 mg		15 mg 30 mg	14 日 14 日
		H（高用量）: プリマキン 30 mg/日 14 日間		ファントリン 1 例、アトバコ ン・プログアニル 1 例			28** 日
5.3.5.4-3	日本人: 三日熱マラリア 36 例 （卵形マラリア 11 例*）	三日熱マラリア再発例 8 例のプ リマキンの投与量・期間: 30 mg 又は 15 mg を 7、9、11、14 あ るいは 28 日間	36	クロロキン 6 例、 メフロキン+クロロキン 1 例、 クロロキン+アトバコン・ブ ログアニル 1 例		15 mg 30 mg	9、 14、 28 日 7、 11、 14、 28 日
5.3.5.4-4	小児日本人: 三日熱マラリア 5 例 卵形マラリア 2 例	投与量、投与期間記載なし 投与量、投与期間記載なし		クロロキン 5 例 スルファドキシシ・ピリメタ ミン 2 例	—	—	—

—:記載なし、*:卵形マラリアの治療内容が不明のため評価対象から除外、**:再発例での投与期間

3.1.2.5 曝露状況

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報のプリマキンの曝露状況を表 6 に示す。

海外臨床試験論文では、標準量投与の 15 mg/日（又は 0.25 mg/kg/日）×14 日間投与を検討した報告が 7 報（5.3.5.1-1～7）、高用量投与 30 mg/日（又は 0.5 mg/kg/日）×14 日間投与を検討した報告が 2 報

（5.3.5.1-8、9）であった。また、WHO ガイドライン 2010(1)が軽度～中等度の G6PD 欠損症のマラリア患者に推奨するプリマキン 0.75 mg/週×8 週間を検討した報告が 1 報（5.3.5.1-8）であった。

本剤の投与期間は、8 週間投与された 1 報（5.3.5.1-8）を除き、標準量投与及び高用量投与ともに最長期間は 14 日間であった。

国内臨床研究論文では、1 報（5.3.5.4-4）を除き（投与量及び投与期間の記載がなかった）、3 報で標準量投与の 15 mg/日並びに高用量投与 30 mg/日が投与されていた。標準量投与及び高用量投与の投与期間は、14 日間であったが、再発例での最長の投与期間（本剤投与 1 回当たり）は、28 日間であった（5.3.5.4-3）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

プリマキンの投与量、投与期間あるいは追跡期間が異なり限界があったが、三日熱マラリア患者を対象とした海外臨床試験論文 9 報並びに三日熱マラリア及び卵形マラリア患者を対象とした国内臨床研究論文 4 報から有効性の結果（表 3）を比較検討し、以下に示す。

3.2.1 主要有効性評価項目

これらの臨床試験並びに臨床研究の主要有効性評価項目は、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発（あるいは再発現）であり、これに関して可能な限り有効性を比較した。

3.2.1.1 プリマキンの標準量投与

3.2.1.1.1 プリマキン未投与（又はプラセボ）とプリマキン標準量投与との比較

5.3.5.1-1 では、プリマキン 15 mg/日×14 日間投与群の再発率は 0%（0/63 例）であったのに対し、プリマキン未投与群では 11.7%（7/60 例）であった。5.3.5.1-2 では、プリマキン 15 mg/日が投与されたプリマキン 14 日間投与群の再発率は 4.6%（6/131 例）であったのに対し、プリマキン未投与群では 9.2%（13/142 例）であった。

5.3.5.1-3 では、プリマキン 0.25 mg/kg が投与されたプリマキン 14 日間投与群の 2 回目の再発率は 2%、プリマキン未投与群では 25%であった（ $p < 0.001$ ）。5.3.5.1-7 では、プリマキン 0.25 mg/kg が投与された管理投与群及び非管理投与群の再発率は、それぞれ 19.0%及び 19.7%であったのに対して、プラセボ群では 40.6%であった（それぞれ $p < 0.01$ ）。

プリマキンの標準量である 15 mg/日又は 0.25 mg/kg が投与されたいずれの群でも、未投与群あるいはプラセボ群に比較して、三日熱マラリアの再発率（又は再発現率）は低く、プリマキン標準量投与は、未投与又はプラセボに対して一貫した有効性を示した。

3.2.1.1.2 プリマキンの投与期間の比較

5.3.5.1-1 では、プリマキン 15 mg が 14 日間投与された群での再発率は 0%（0/63 例）であり、5 日間投与された群では 25.8%（16/62 例）であり、プリマキン 5 日間投与群では再発を抑制できず無効で

あった。5.3.5.1-5 の再発率は、プリマキン 15 mg が 14 日間投与された (210 mg) 群で 17.6% (12/68 例) であったのに対して、プリマキン 15 mg が 3 日間投与された (45 mg) 群で 45.1% (32/71 例) 及び 7 日間投与された (105 mg) 群で 36.6% (26/71 例) であった。

5.3.5.1-3 の 2 回目の再発率は、プリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間投与された群で 2%、5 日間投与された群で 21% (52/250 例) であった。5.3.5.1-4 の再発率は、プリマキン 0.25 mg/kg が投与された標準 (14 日間) 投与群で 6.5% (2/31 例)、短期間 (5 日間) 投与群で 27% (8/30 例) であった。

5.3.5.1-6 では、プリマキンの標準総投与量 3.5 mg/kg を 14 日間並びに 3 日間で分割投与し、14 日間投与した STD-14 (プリマキン 0.25 mg/kg/日×14 日間投与) 群での再発率は 14.7% (10/68 例) 及び STD-3 (プリマキン 1.17 mg/kg/日×3 日間投与) 群で 56.9% (37/65 例) であった。

プリマキンの標準量である 15 mg あるいは 0.25 mg/kg が 14 日間投与された群の再発率又は再発率は、投与期間が短期間の群よりも低く、プリマキン標準量の一定した有効性が示された。

3.2.1.2 プリマキンの高用量投与

プリマキン 0.5 mg/kg が投与されたプリマキン 14 日間投与群の再発率 (5.3.5.1-8) は、1.8% (1/55 例) であったのに対して、プラセボ 8 週間投与群では 31.0% (22/71 例) であった ($p<0.001$)。また、プリマキン 30 mg が投与された 5.3.5.1-9 の論文では、投与期間が 14 日間の再発率は 0% であったのに対して、5 及び 7 日間投与では、それぞれ 15% 並びに 11% であった ($p=0.003$ 及び $p=0.014$)。

プリマキンの高用量である 30 mg 又は 0.5 mg/kg の 14 日間投与の再発率あるいは再発率は、プラセボに比べ有意に低く、また、それよりも短い投与期間に比べ有意に低く、情報量に限界があるもののプリマキン高用量 14 日間投与の一貫した有効性が示唆された。

3.2.1.3 小児症例及び G6PD 欠損症

小児症例を含む海外臨床試験論文が 2 報 (5.3.5.1-7 及び 8) あったが、それぞれの投与量が標準量投与及び高用量投与と異なるため、有効性の比較はできなかった。しかしながら、いずれの報告でも、プラセボに比し、プリマキンの標準量投与及び高用量投与での再発率は小さく一定の傾向を示した。また、国内臨床研究論文については、Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1) 及び水野らの報告 (5.3.5.4-4) があったが、前者は例数が少なく、後者では、プリマキンの投与量に関する情報が提供されていなかったため、有効性の比較はできなかった。G6PD 欠損症に関しては、WHO ガイドライン 2010(1) が推奨する投与方法を検討した報告が 1 報 (5.3.5.1-8) のみであったため、有効性の比較はできなかった。

3.2.1.4 卵形マラリア症例

卵形マラリアは、国内臨床研究論文 4 報のみで報告されていた。しかしながら、これらのうち 2 報 (5.3.5.4-3 及び 4) では情報量が不足していたため、5.3.5.4-1 及び 2 の 2 報で検討した。Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1) では、卵形マラリア 14 例に標準量及び 4 例に高用量が投与 (投与量不明 1 例) さ

れ、再発例を認めなかった。小林らの報告（5.3.5.4-2）でも、卵形マラリア 5 例に標準量が投与され、再発を認めなかった。

これら 2 報の卵形マラリアの症例数は少なく情報量に限界があるが、卵形マラリア症例での再発は報告されず、一定の傾向が示唆された。

3.2.2 副次有効性評価項目

海外臨床試験論文及び国内臨床研究論文では、本剤の主要な有効性評価項目を三日熱マラリアの再発（再発現）率又は卵形マラリアの再発（再発現）率とし、それ以外の有効性に関する項目を副次有効性項目とし、再発（あるいは再発現）までの期間並びに再発の頻度に関して有効性を比較した。

3.2.2.1 プリマキンの標準量

3.2.2.1.1 再発（あるいは再発現）までの期間及び再発（あるいは再発現）の頻度

5.3.5.1-3 では、プリマキン 0.25 mg/kg が投与され、プリマキン 14 日間投与試験では、再発までの期間は、プリマキン未投与群 68 日（95%CI : 53-86）、プリマキン 14 日間投与群 103 日（95%CI : 85-126）であり、前者よりも後者で有意に長かった（ $t=2.4$ 、 $p=0.017$ ）。

5.3.5.1-6 では、三日熱マラリアの急性症状の発現から初回の再発現までの平均期間は、プリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間投与された STD-14 群で 166 日間、1.17 mg/kg が 3 日間投与された STD-3 群で 97 日間であり、71%STD-3 群及び 50%STD-3 群では、それぞれ 91 日間及び 108 日間であった。プリマキンの標準量が投与された STD-14 群の再発現までの期間が長かった。

5.3.5.1-7 では、管理投与群及び非管理投与群にプリマキン 0.25 mg/kg が投与された。最初の再発現までの期間に 3 群間で有意な差（ $p=0.83$ ）はなかった（プラセボ群：71 日、管理投与群：66 日、非管理投与群：74 日）が、プラセボ群に比べて、管理投与群及び非管理投与群では、1 回目、2 回目及び 3 回目の再発現が有意に少なかった（ $\chi^2=46$ 、 $df=6$ 、 $p=0.0001$ ）。

5.3.5.1-5 では、プリマキン 15 mg×3 日間投与のグループ I（88±37 日）及び 7 日間投与のグループ II（85±37 日）は、14 日間投与のグループ III（92±38 日）と再発現までの期間に有意な差があった。また、再発現に関する生存時間解析でも有意な差があった（Log-rank $p=0.0008$ ）。グループ I では、27%（19/71 例）の症例で 1 回、17%（12/71 例）で 2 回、1.4%（1/71 例）で 3 回再発現した。グループ II では、29.5%（21/71 例）で 1 回、4.2%（3/71 例）で 2 回、2.8%（2/71 例）で 3 回再発現した。グループ III では、16.2%（11/68 例）で 1 回、1.5%（1/68 例）で 2 回再発現したが、3 回以上の再発現はなかった。再発現回数の平均値±SD は、グループ I が 0.71±0.82 回、グループ II が 0.56 ± 0.74 回、グループ III が 0.2±0.44 回であった。

以上、1 報（5.3.5.1-7）を除く 3 報（5.3.5.1-3、5、6）で、プリマキン 0.25 mg/kg あるいは 15 mg の 14 日間投与群での再発までの期間が長くなる傾向を示し、一貫性のある有効性がみられた。

2.7.3 臨床的有効性（適応症） SAR437613 - プリマキンリン酸塩

また、プリマキン 0.25 mg/kg 又は 15 mg の 14 日間投与群で、再発の頻度が少なくなる傾向が 2 報（5.3.5.1-5、7）で示され、一定した有効性がみられた。

3.2.2.2 プリマキンの高用量

3.2.2.2.1 再発（あるいは再発現）までの期間及び再発（あるいは再発現）の頻度

プリマキンの高用量投与での再発（あるいは再発現）までの期間及び再発の頻度を検討した報告は 1 報（5.3.5.1-8）のみのため、有効性の比較はできなかった。

3.3 部分集団における結果の比較

部分集団の結果を以下に示す。

3.3.1 人口統計学的及び基準値特性

申請適応症の対象の一つとしている小児集団に関して検討した。

小児集団にプリマキン 0.25 mg/kg が投与された論文（5.3.5.1-7）では、プリマキン管理投与群及び非管理投与群の 3～5 歳並びに 6～10 歳の年齢層は、ともにプラセボ群に比べ三日熱マラリアの再発現を有意に抑制した（表 7）。また、全集団でも、プリマキン管理投与群及び非管理投与群は、プラセボ群に比べ三日熱マラリアの再発現を有意に抑制した（表 8）。部分集団の結果と全体の結果は同様の結果であった。

表 7 - 年齢別の三日熱マラリアの再発現率

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

OR : オッズ比、*: p < 0.05、**: p < 0.01.

表 8 - 三日熱マラリア再発現率並びに調整オッズ比（OR）

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

OR : オッズ比、*: p < 0.05、**: p < 0.01

プリマキン 0.5 mg/kg が投与された論文（5.3.5.1-8）では、3～10歳の年齢層での再発率は、プラセボ 8週間投与群で 32.6%であったのに比し、プリマキン 14日間投与群では 3.3%であった（表 9）。全集団でも、プラセボ 8週間投与群で 31.0%であったのに対して、プリマキン 14日間投与群では 1.8%であった（表 9）。部分集団の結果と全体の結果は同様の傾向を示した。

表 9 - 年齢別の三日熱マラリアの再発率（%）

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

以上、小児の部分集団でも全集団でも、プリマキンは三日熱マラリアの再発を同様に抑制した。

3.3.2 前治療薬及び併用薬／併用療法

三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療には、プリマキンの有効性を高めるために、急性期に一般にクロロキンなどの殺シズント薬が投与される。

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

プリマキンの投与量の違いがあるが試験デザインがほぼ類似し、クロロキンが前投与された 1 報（5.3.5.1-7）及び併用投与された 1 報（5.3.5.1-8）を比較した。クロロキンの前投与、併用投与に関わらず、プリマキン 0.25 mg/kg/日及びプリマキン 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与のいずれもプラセボに対して三日熱マラリアの有意な再発の抑制を示した（表 8、表 10）。

また、クロロキンが前投与された他の 4 報（5.3.5.1-1～3、5）でも、クロロキンが併用投与された 2 報（5.3.5.1-4 及び 6）でも、プリマキン 15mg（又は 0.25mg/kg）の 14 日間投与は、プリマキン未投与（又はプラセボ）あるいはプリマキンの他の用量に対して三日熱マラリアの再発を抑制した。

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

Shimizu S らの報告（5.3.5.4-1）では、三日熱マラリア及び卵形マラリアの急性期治療のために、クロロキン、メフロキン、アーテメター・ルメファントリン、他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤を

2.7.3 臨床的有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

併用して用いられた。これらの薬剤（前投与か併用投与は不明）とプリマキンの投与により、三日熱マラリア又は卵形マラリアの再発抑制が示された。

小林らの報告（5.3.5.4-2）では、急性期治療薬（前投与か併用投与は不明）としてクロロキンの他にメフロキン並びにアトバコン・プログアニルやアーテメーター・ルメファントリンが投与された。メフロキンが投与された三日熱マラリア 5 例並びに卵形マラリア 2 例の 7 例（プリマキン標準量投与例 3 例、プリマキン高用量投与例 4 例）のうち 1 例（プリマキン標準量投与例）で再発したのみであり、他にアトバコン・プログアニル（卵形マラリア 1 例）及びアーテメーター・ルメファントリン（三日熱マラリア 1 例）がそれぞれ 1 例で投与し、再発を認めなかった。

小児マラリア患者を対象とした水野らの報告（5.3.5.4-4）では、急性期治療薬（前投与か併用投与は不明）としてクロロキンの他にスルフォドキシシン・ピリメタミンが 2 例に投与され三日熱マラリアが治癒した（本剤の投与量の記載なし）。

以上、海外臨床試験論文から、プリマキンは、クロロキンの前投与あるいはクロロキンの併用投与のいずれでも、三日熱マラリアの再発を抑制し、一定の有効性を示した。

表 10 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析（95%CI）

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

1. 難民村、性別及び年齢で調整した調整オッズ比（AOR）

2. $p < 0.001$

3. プラセボ：プラセボ 8 週間投与群、PQ14 日間：プリマキン 14 日間投与群、PQ8 週間：プリマキン 8 週間投与群

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

プリマキンの用法・用量に関する海外臨床試験論文 9 報（5.3.5.1-1~9）及び熱帯病治療薬研究班が収集した日本人三日熱マラリア及び卵形マラリアのデータに基づく臨床研究論文（5.3.5.4-1）に加えて、参考とした国内臨床研究論文 3 報（5.3.5.4-2~4）を検討した結果（表 3）、殺シズント薬による赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒプノゾイトを殺滅する三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のために、プリマキンの推奨用法・用量を次のようにすることが妥当であると考えた。

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

以下にその根拠を記載する。

なお、G6PD 欠損症の診断が実地医療の場では不可能であることから G6PD 欠損症の患者への投与は、禁忌とすることとした（[M1.8]を参照）。

4.1 プリマキンの用法・用量の根拠

日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会からの「成人及び小児マラリア患者でのプリマキンの効能申請」に関する開発要望書に基づいて、プリマキンの標準量投与を本剤 15 mg、1 日 1 回、14 日間投与あるいは本剤 0.25 mg/kg、1 日 1 回、14 日間投与とした。プリマキンの高用量投与を本剤 30 mg、1 日 1 回、14 日間投与あるいは本剤 0.5 mg/kg、1 日 1 回、14 日間投与とした。なお、WHO ガイドライン 2010(1)では、本剤 0.25 mg/kg、1 日 1 回、14 日間投与が推奨され、感染地域を考慮して本剤 0.5 mg/kg、1 日 1 回、14 日間投与が推奨されている。

4.1.1 プリマキンの標準量投与

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 7 報（5.3.5.1-1~7）及び国内臨床研究論文 2 報（5.3.5.4-1、2）を本剤の用法・用量に関して、投与期間及び投与量の観点から検討した結果、プリマキン 15 mg/日又は 0.25 mg/kg/日の 14 日間投与は、三日熱マラリア患者及び卵形マラリア患者での再発の抑制を示し、再発までの期間の延長を示したことから、臨床的に有効であると考えられた。ただし、感染地域や患者の体重を考慮する必要がある。また、卵形マラリアの再発例の報告はなく、プリマキン 15 mg/日（0.25 mg/kg/日）の 14 日間投与は有効であると考えられた。

下記に、その詳細を記載する（2.1項を参照）。

- Gogtay NJ らの報告（5.3.5.1-1）では、追跡期間 6 ヶ月間の三日熱マラリアの再発率は、プリマキン 15 mg が投与された 14 日間投与群で 0% であり、未投与及び 5 日間投与で、それぞれ 11.7% 及び 26.7% であった。プリマキン 15 mg、14 日間投与では三日熱マラリアの再発を認めなかった。
- Rajgor DD らの報告（5.3.5.1-2）では、追跡期間 6 ヶ月間の三日熱マラリアの再発率は、プリマキン 15 mg が投与された 14 日間投与群（4.6%）で未投与群（9.2%）よりも低かった。
- Alvarez G らの報告（5.3.5.1-5）では、追跡期間 6 ヶ月間の三日熱マラリアの再発率は、プリマキン 15 mg が 14 日間投与された 210 mg 群（再発率：17.6%）では、プリマキン 45 mg（15 mg × 3 日間投与）群（再発率：45.1%）及びプリマキン 105 mg（15 mg × 7 日間投与）群（再発率：36.6%）よりも有意に低かった。再発までの期間は、グループ III（92 ± 38 日）ではグループ I（88 ± 37 日）及び II（85 ± 37 日）よりも有意に長かった（Log-rank $p=0.0008$ ）。
- Rowland M らの報告（5.3.5.1-3）では、プリマキン 0.25 mg/kg/日 が投与された 14 日間投与試験の追跡期間 1 年間であった。三日熱マラリアの再発率は、プリマキン未投与群 49%、プリマキン投与群では 32% であった（ $\chi^2=6$, $df=1$, $p=0.014$ ）。2 回目の再発率は、プリマキン未投与群 25%、プリマキン投与群で 2% であった（ $\chi^2=17$, $df=1$, $p<0.001$ ）。プリマキン 14 日間投与試験では、再発までの期間は、プリマキン未投与群 68 日（95%CI：53~86）、プリマキン 14 日間投与群 103 日（95%CI：85~126）であり、後者は前者よりも有意に長かった（ $t=2.4$, $p=0.017$ ）。
- Villalobos-Salcedo JM らの報告（5.3.5.1-4）では、追跡期間 90 日間の三日熱マラリアの再発率は、短期間投与（プリマキン 2.5 mg/kg、5 日間分割投与）群で 27%、標準投与（プリマキン 0.25 mg/kg/日、14 日間投与）群で 6.5% であり、前者よりも後方で低かった。
- Carmona-Fonseca J らの報告（5.3.5.1-6）では、追跡期間 120 日間の再発率は、STD-14（プリマキン 0.25 mg/kg/日 × 14 日間投与）群で 14.7%、STD-3（プリマキン 1.17 mg/kg/日 × 3 日間投与）群で 56.9% であった。71%STD-3（プリマキン 0.83 mg/kg/日 × 3 日間投与）群及び 50%STD-3（プリマキン 0.58 mg/kg/日 × 3 日間投与）群では、48% を超える症例が再発した。また、再発までの平均期間は、STD-14 群 166 日間、STD-3 群 97 日間であり、71%STD-3 群及び 50%STD-3 群では、それぞれ 91 日間及び 108 日間であり、プリマキン 0.25 mg/kg/日、14 日間投与の再発までの期間が長かった。
- Leslie T らの報告（5.3.5.1-7）では、追跡期間 9 ヶ月間の再発率は、プラセボ群 40.6%、プリマキンの管理投与群で 19.0%（AOR 0.35（95% CI：0.21~0.57）、 $p<0.01$ ）、非管理投与群で 19.7%（AOR 0.37（95% CI：0.23~0.59）、 $p<0.01$ ）であり、三日熱マラリアの新たな症状を管理投与群及び非管理投与群共に同様に抑制していると考えられた。

- Shimizu S らの報告（5.3.5.4-1）では、最低 1 年間の追跡期間中に、標準量投与例 48 例のうち 43 例で再発を認めず、三日熱マラリア 5 例（10.4%）で再発を認めた。卵形マラリア例（標準量 14 例、高用量 4 例）での再発は認めなかった。

プリマキンの初回投与時の成功（治癒）例と失敗（再発）例での体重当たりの総投与量の中央値は、それぞれ 4.7 mg/kg（IQR 3.5~7.0）及び 2.8 mg/kg（IQR 2.6~3.2）であり、両者の間には有意な差（ $p=0.0003$ ）があった。三日熱マラリアの根治治療には体重当たりの総投与量 3.5 mg/kg を要すると報告(12)(13)されている。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 例を除き、体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg を下回っていた。体重 60 kg の患者でのプリマキンの標準量（15 mg/日×14 日間）投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg に相当する。したがって、プリマキンに対する耐性を示す地域での感染を除き、体重 60 kg 未満の三日熱マラリア症例では、標準量投与による有効性が期待できる可能性があると考えられた（体重当たりの総投与量>3.5 mg/kg）。また、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投与が支持される可能性があるものと考えられる。

- 小林らの報告（5.3.5.4-2）では、プリマキンが三日熱マラリア 13 例及び卵形マラリア 5 例に投与された。6 ヶ月以上の追跡期間中、18 例中 17 例では再発を認めなかった。プリマキン標準量投与例 9 例のうち三日熱マラリア 1 例（11.1%）で再発した。

4.1.2 プリマキンの高用量投与

有効性評価に使用した海外臨床試験論文 2 報（5.3.5.1-8、9）及び国内臨床研究論文 3 報（5.3.5.4-1~3）を本剤の用法・用量に関して、プラセボ、投与期間及び投与量の観点から検討した結果、また、本剤標準量投与後の三日熱マラリアの再発例への高用量投与による効果を検討した結果、プリマキン 30 mg/日又は 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与は、三日熱マラリア患者での再発を抑制し、再発までの期間を延長し、また、本剤標準量投与後の再発が高用量投与により治癒・抑制されたことから、プリマキンの高用量投与は臨床的に有効であると考えられた。また、卵形マラリアでもプリマキン標準量投与後の再発例がみられ、本剤の高用量投与により再発が抑制されたとの報告があることから、卵形マラリアの完全治癒のためにも三日熱マラリアと同様にプリマキンの高用量投与が臨床的に有効であると考えられた。

下記に、その詳細を記載する（2.1項及び2.2項を参照）。

- Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、追跡期間 11 ヶ月間の三日熱マラリアの再発現率は、プラセボ 8 週間投与群 31.0%、本剤 0.5 mg/kg/日が 14 日間投与されたプリマキン 14 日間投与群 1.8% 及び本剤 0.75 mg/kg/週が 8 週間投与されたプリマキン 8 週間投与群 5.1%であった。
AOR から、プリマキン 8 週間投与群は、プラセボ 8 週間投与群よりも優れており（ $p<0.001$ ）、プリマキン 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも優れていた（ $p<0.001$ ）。

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

- Krudsood S らの報告（5.3.5.1-9）では、三日熱マラリア再発率（追跡期間 28 日間）は、プリマキン 30 mg/日が 14 日間投与されたグループ 5 の再発率は 0%であり、本剤 30 mg/日が 5 日間投与されたグループ 1 で 15%、本剤 30 mg/日が 7 日間投与されたグループ 2 で 11%であった。再発率は、グループ 5 とグループ 1 ($p = 0.003$) 及びグループ 5 とグループ 2 ($p = 0.014$) の間でそれぞれ有意差があった。治癒率は、グループ 1 で 85%、グループ 2 で 89%、グループ 5 で 100%であった。
- Shimizu S らの報告（5.3.5.4-1）では、高用量（30 mg/日×14 日間）投与例 37 例（三日熱マラリア 33 例及び卵形マラリア 4 例）で再発を認めなかった。標準量（15 mg/日×14 日間）が投与されていた三日熱マラリア 5 例で再発し、プリマキン標準量から高用量への増量あるいは標準量の繰り返し投与により、三日熱マラリアの再発が治癒した。
- 小林らの報告（5.3.5.4-2）では、6 ヶ月間以上の追跡期間中、18 例中 17 例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された 9 例中 1 例に再発を認めた。パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアでの感染例 9 例は、当初からプリマキンの高用量を選択し、再発を認めなかった。
- Miura T らの報告（5.3.5.4-3）では、日本人三日熱マラリア患者のうちプリマキンが投与された 36 例のうちプリマキン 15 mg が投与された 8 例で再発した。これら再発例のうち 6 例は、オセアニア、主にパプアニューギニアでのマラリア感染例であった。プリマキン標準量（15 mg/日×14 日間）投与後の再発 8 例（1 例の投与期間は 9 日間）に、本剤高用量に増量あるいは本剤標準量の繰り返し投与により好ましい効果が得られたと報告されている。

さらに、近年、パプアニューギニアや東南アジア地域でのプリマキン標準量投与後の三日熱マラリアの再発例の報告に加え、その後、インド、アフガニスタン、ブラジル、コロンビア、ソマリア、エチオピアなどの地域でもプリマキンの標準量投与後の再発例が報告されている。再発例にはプリマキンの投与量を増やすことにより、再発率が減少することから、海外では、プリマキンの高用量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、プリマキンの標準量に抵抗性を示す地域での三日熱マラリア感染も考慮して、当該マラリアを完全に治癒するために、CDC ガイドライン（2013）を始めとする治療ガイドラインが推奨する高用量のプリマキン投与（30 mg/日、14 日間投与）が妥当であると考えられた(2) (3) (15)(16)。

海外臨床試験論文 9 報（5.3.5.1-1～9）は、卵形マラリア患者を対象としていなかったが、国内臨床研究論文（5.3.5.4-1～4）は、少数例の卵形マラリア患者を含み限界があるものの再発例の報告はなかった。特に、Shimizu ら（5.3.5.4-1）及び小林ら（5.3.5.4-2）の報告では、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかった。また、Faucher ら(17)、Mellon ら(18)、de Laval ら(19) 及び Tordrup ら(20)の報告でも、同じく、プリマキンの標準量が投与された卵形マラリア症例での再発を認めなかった。

しかしながら、近年、三日熱マラリアに比べて少ないもののプリマキン標準量投与後の卵形マラリアの再発例が報告され、プリマキン 30 mg/日が投与された再発例では、その後、再発を認めなかったと報告されている(21)(22)(23)。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(16)）及び HCSP（2008）(24)、さらに、Baird らの総説(25)並びに「Mandell、Douglas 及び Bennett」の教科書（第 7 版及び第 8 版(26)）を支持している。

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

4.1.3 G6PD 欠損症に関するプリマキンの投与量

G6PD 欠損症に関する報告は、Leslie T らの 1 報（5.3.5.1-8）のみであった。WHO ガイドライン 2010(1) が推奨する投与方法であるプリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与が、プラセボ 8 週間投与に比し、三日熱マラリアの再発率を有意に低下させたことから、プリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与は G6PD 欠損症の患者に有効であると考えられた。しかしながら、国内では G6PD 欠損の診断が不可能であることから、当該患者への本剤の投与を禁忌とすることとした。

下記に、その詳細を記載する（2.2 項及び 2.3 項を参照）。

- Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、WHO ガイドライン 2010(1)が G6PD 欠損症の患者に推奨するプリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間が投与された群（G6PD 欠損症を 1 例検出）の三日熱マラリアの再発率（追跡期間 11 ヶ月間）は 5.1%、プラセボ 8 週間投与群 31.0%、プリマキン 14 日間投与群 1.8%であった。AOR から、プリマキン 8 週間投与群は、プラセボ 8 週間投与群よりも優れており（ $p<0.001$ ）、プリマキン 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも優れていた（ $p<0.001$ ）。プリマキン 14 日間投与群の治癒率は、プリマキン 8 週間投与群よりもわずかに高くみえた（ $p=0.3$ ）が、本試験では同等性あるいは優越性を示すには検出力が不十分であった。

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

4.1.4 小児症例でのプリマキンの投与量

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

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

下記に、その詳細を記載する（2.1項、2.2項及び2.4項を参照）。

- Leslie Tらの報告(5.3.5.1-7)によれば、3～5歳の年齢層での管理投与群(プリマキン0.25 mg/kg、14日間投与)のプラセボ群に対するオッズ比は0.34 (95% CI : 0.16~0.75、 $p<0.01$)、6～10歳の年齢層で0.31 (95% CI : 0.14~0.67、 $p<0.01$)であり、3～5歳の年齢層で非管理投与群(プリマキン0.25 mg/kg、14日間投与)のオッズ比は0.46 (95% CI : 0.21~1.00、 $p<0.05$)、6～10歳の年齢層で0.32 (95% CI : 0.14~0.75、 $p<0.01$)であった。管理投与群及び非管理投与群の3～5歳及び6～10歳の年齢層では、プラセボ群に比べ三日熱マラリアの再発現率が有意に低かった。
- Leslie Tらの報告(5.3.5.1-8)では、年齢別の治療失敗率は、3～10歳の層では、プラセボ8週間投与群32.6%、プリマキン14日間投与(0.5 mg/kg)群3.3%、プリマキン8週間投与(0.75 mg/kg)群10.5%、また、11～20歳の層では、プラセボ8週間投与群で35.0%であったのに対して、プリマキン14日間投与群及びプリマキン8週間投与群の両群で共に治療失敗例を認めなかった。
- 水野らの報告(5.3.5.4-4)は、1980年～1999年までの過去20年間に国内で確認された小児マラリア44例のうち、日本人症例は14例であり、これらのうち、プリマキンが投与されていた症例は三日熱マラリア5例及び卵形マラリア2例であった(本剤の投与量に関する記載はなし)。三日熱マラリア5例のうち、インドネシア及びタイで感染した2例で再発を認めたが、他の3例は治癒した。また、卵形マラリア2例も治癒した。

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た。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発を考慮すると、これらのマラリアをより完全に治癒するためには、プリマキンの高用量投与(0.5 mg/kg/日、14日間投与)が妥当であると考えられた。

なお、WHOは、三日熱マラリアの根治治療のために、プリマキンを4歳未満の小児に投与すべきではないとしている(1)。また、CDCガイドライン(2013)及びHCSP(2008)は、プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとしている(2)(24)。

5 効果の持続、耐薬性

Alvarez G らの報告（5.3.5.1-5）では、三日熱マラリア患者を対象として、グループⅢ（210 mg）ではプリマキン標準量の 15 mg/日×14 日間は、グループⅡ（105 mg）ではプリマキン 15 mg/日×7 日間が、グループⅠ（45 mg）ではプリマキン 15 mg/日×3 日間が投与された。

再発現率（追跡期間 6 ヶ月間）はグループⅢが 17.6%、グループⅡが 36.6%、グループⅠが 45.1% であり、グループⅢが有意に低かった。投与群別の再発現までの期間は、グループⅢで 92±38 日であり、グループⅠで 88±37 日及びグループⅡ（85±37 日）よりも有意に長かった。プリマキンの標準量が投与されたグループⅢは、他のグループに比べて再発現のリスクがより低かった（表 11、図 1）。

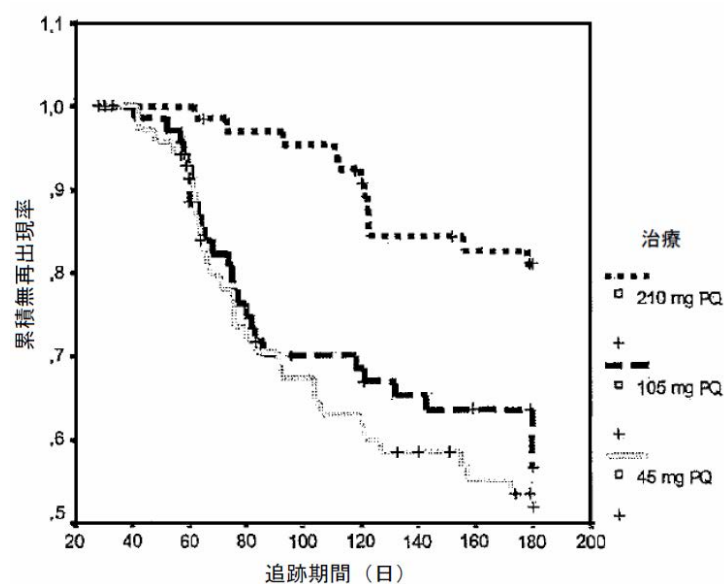
表 11 - 再発現・追跡不能の例数とその割合並びに再発現に関する生存時間解析の要約

	グループⅠ PQ 45 mg	グループⅡ PQ 105 mg	グループⅢ PQ 210 mg	全体
症例数	71	71	68	210
再発現	32 (45.1%)	26 (36.6%)	12 (17.6%)	70 (33.3%)
治癒	33 (46.5%)	36 (50.7%)	52 (76.5%)	121 (57.6%)
追跡不能	6 (8.5%)	9 (12.7%)	4 (5.9%)	19 (9%)
打ち切り例	39 (54.9%)	45 (63.4%)	56 (82.3%)	140
再発現までの平均期間 (95%CI)	136 (124, 149)	143 (130, 156)	168 (161, 175)	149 (142, 156)

*PQ=プリマキン；CI=信頼区間；打ち切り例=追跡不能例又は再発現なしで試験を完了した例数

Log-rank p=0.0008

図 1 - 投与群別の三日熱マラリア再発現までの生存時間解析、コロンビアの三日熱マラリア患者でのクロロキン投与後のプリマキン 3 群の投与開始から再発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線

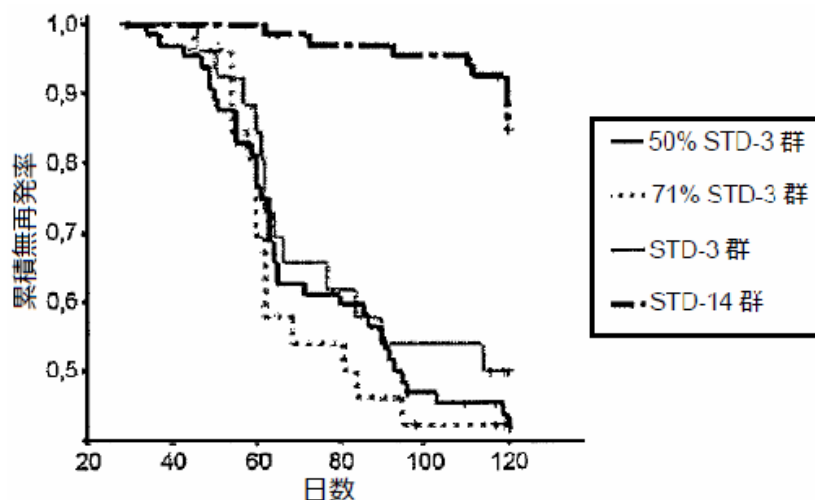


Carmona-Fonseca J らの報告（5.3.5.1-6）では、三日熱マラリア患者を対象として、STD-14 群にはプリマキン 0.25 mg/kg が 14 日間、STD-3 群にはプリマキン 1.17 mg/kg/日が 3 日間、71%STD-3 群にはプリマキン 0.83 mg/kg/日が 3 日間、50%STD-3 群にはプリマキン 0.58 mg/kg/日が投与された。

再発現率（追跡期間 120 日間）は、STD-14 群で 14.7%、STD-3 群で 56.9%であった。71%STD-3 群（53.6%）及び 50%STD-3 群（48.1%）の投与では、初発後 120 日以内に症例の 48%を超える症例で再発現を来した。

三日熱マラリアの急性症状の発現から初回の再発現までの平均期間は、STD-14 群で 166 日間、STD-3 群 97 日間であり、71%STD-3 群及び 50%STD-3 群では、それぞれ 91 日間及び 108 日間であった。プリマキン 0.25 mg/kg、14 日間投与の再発現までの期間は長かった（図 2）。

図 2 - 投与群別の再発現までの期間（Kaplan-Meier 曲線）



プリマキンの標準量である 15 mg/日あるいは 0.25 mg/kg の 14 日間投与による三日熱マラリアの再発（又は再発現）までの期間は図 1 及び図 2 に示したように長く、プリマキンによる効果の持続が示された。

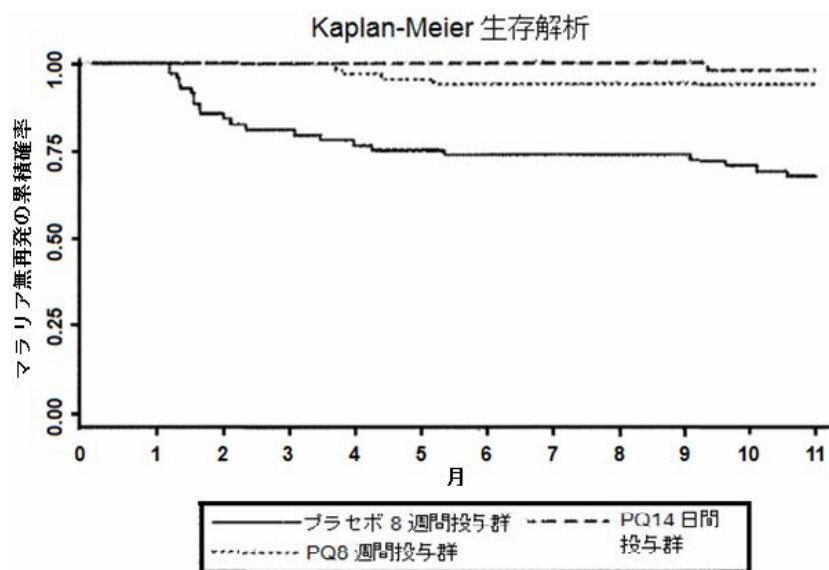
また、プリマキン高用量に関して Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、三日熱マラリア患者を対象として、プラセボを週 1 回 8 週間、プリマキン 0.5 mg/kg/日を 14 日間あるいはプリマキン 0.75 mg/kg/週を週 1 回 8 週間のいずれかが投与された。

追跡期間 11 ヶ月間の治療失敗率は、プラセボ 8 週間投与群 31.0%、プリマキン 14 日間投与群の 1.8% 及びプリマキン 8 週間投与群 5.1%であり、治療失敗率(1000 人月)は、それぞれ 37.3 (95% CI: 24.6~56.6)、1.7 (0.2~12.0) 及び 5.5 (2.1~14.7) であった。

多変量ロジスティック回帰分析から、プリマキン 8 週間投与群は、プラセボ 8 週間投与群よりも優れており (AOR 0.05 (95%CI: 0.01~0.2)、 $p < 0.001$)、プリマキン 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも優れていた (AOR 0.01 (95% CI: 0.002~0.1)、 $p < 0.001$)。

追跡期間 11 ヶ月間の各投与群の累積治療失敗率（図 3）は、プラセボ 8 週間投与群 35.2% (95%CI: 25.3~47.5)、プリマキン 14 日間投与群 3.6% (95%CI: 0.9~13.8)、プリマキン 8 週間投与群 13.5% (95%CI: 7.5~23.7) であった（生存関数の同等性に関する log-rank 検定、 $\chi^2 = 22.1$ 、 $p < 0.001$ ）。

図 3 - 追跡期間（11 ヶ月間）中の治療群別の Kaplan-Meier 生存曲線



以上、プリマキンの高用量である 0.5 mg/kg/日の 14 日間投与により三日熱マラリアの再発（又は再発現）が抑制され、その効果が持続することが示された。

なお、Shimizu S らの報告（5.3.5.4-1）によれば、卵形マラリアの 14 例に標準量（15 mg）が 14 日間投与され、4 例に高用量（30 mg）が 14 日間投与され、プリマキン投与後最低 1 年間の追跡期間中の再発を認めず、効果の持続が示唆された。

参考文献

1. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 2010;47-53.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC TREATMENT GUIDELINES Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). July 2013. 2013;1-8.
3. Northern Territory Department of Health Centre for Disease Control. Guidelines for Malaria 6th Edition September 2012. 2012;4-9.
4. Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers. 2009. 2009;10-47.
5. Mandell GL, Beneniet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Seventh Edition Volume 2. CHURCHILL LIVINGSTONE. 2010;3451-54.
6. Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lallo D, White NJ. Manson's Tropical Diseases TWENTY-THIRD EDITION. ELSEVIER SAUNDERS. 2014;532-600.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. A consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of Plasmodium vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2000;62:393-5.
13. Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2001;65:471-6.
14. 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.

15. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, Hill DR, Warrell DA, Bannister BA, for the HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines. *Journal of Infection* 2007;54:111-21.
16. Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria. 2014.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine Therapy for Malaria. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39:1336-45.
26. 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.

2.7.3 臨床の有効性（適応症）
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

6 付録

該当なし



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Date:

Total number of pages: 149

目 次

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」	1
2.7.4 臨床的安全性.....	1
表 目 次.....	5
略号と用語の定義	8
1 医薬品への曝露.....	9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	9
1.1.1 背景及び概観	9
1.1.1.1 緒言	9
1.1.1.2 公表論文.....	9
1.1.1.3 類薬の安全性情報	10
1.1.2 安全性評価に使用した試験.....	10
1.1.2.1 試験の概観	10
1.1.3 市販後データ	17
1.1.4 評価方法.....	18
1.1.4.1 安全性評価項目及びその定義	18
1.1.4.2 データ解析	18
1.2 全般的な曝露状況	19
1.2.1 被験者及び患者の内訳	19
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	26
1.3.1 人口統計学	26
1.3.2 既往歴及び疾患の基準値の特性	28
1.3.3 前治療及び併用薬／併用療法	29

2	有害事象	31
2.1	有害事象の解析	31
2.1.1	比較的良好とみられる有害事象	31
2.1.1.1	国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文の有害事象	31
2.1.1.2	██████ の ████████ 資料の参考文献から選択した臨床試験論文中の有害事象	32
2.1.2	死亡	115
2.1.3	その他の重篤な有害事象	115
2.1.4	その他の重要な有害事象	116
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	117
2.2	個別有害事象の文章による説明	117
3	臨床検査値の評価	118
3.1	血液学的検査	118
4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	119
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	119
5.1	内因性要因	119
5.1.1	年齢及び性別	119
5.1.2	G6PD 欠損症	120
5.1.3	注目すべき合併症	121
5.2	外因性要因	122
5.2.1	併用薬又は前投与	122
5.3	薬物相互作用	123
5.3.1	プリマキンとの併用が安全な薬剤	123
5.3.2	推奨されない併用薬	124
5.4	妊娠及び授乳時の使用	126

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

5.5	過量投与.....	127
5.6	薬物乱用.....	128
5.7	離脱症状及び反跳現象.....	128
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	128
6	市販後データ	129
6.1	定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）から得られた安全性情報.....	129
	参考文献.....	140
7	付録.....	149

表 目 次

表 1 - 安全性評価に使用した海外臨床試験及び国内臨床研究論文の概略	12
表 2 - ■■■■■の■■■■■資料中の参考文献から選択した臨床試験論文	15
表 3 - プリマキンの暴露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）	21
表 4 - 臨床用量のプリマキンを単独投与した時の暴露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）	22
表 5 - 臨床用量のプリマキン及びクロロキンを投与した時の暴露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）	23
表 6 - 臨床用量のプリマキン及びキニーネを投与した時の暴露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）	24
表 7 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日）をドキシサイクリンと投与した健康志願者又はアーテスネ ートと投与した三日熱マラリア患者での有害事象の発現率（投与期間は最長 14 日間）	25
表 8 - 人口統計学的特性.....	27
表 9 - マラリアの既往歴.....	29
表 10 - 前治療薬及び併用薬.....	30
表 11 - 安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文中有有害事象	31
表 12 - 実験的に三日熱マラリアに感染させた白色人種の健康志願者を対象にしたプリマキンの安全性を検 討した臨床試験	34
表 13 - 実験的に三日熱マラリアに感染させた感受性を有する健康志願者を対象にしたプリマキンの安全性 を検討した臨床試験の結果	35
表 14 - 三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にしたプリマキン単独投与（最大 30 mg/日、最長 14 日 間）時の血液及びリンパ系障害並びに関連する臨床検査所見の発現率	37
表 15 - 臨床用量のプリマキンを単独投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者で発現した胃腸障害、一 般・全身障害、神経系障害、神経学的障害、呼吸器障害、皮膚障害の発現率	39
表 16 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア 患者又は健康志願者での血液・リンパ系障害に関する有害事象の発現率	46

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 17 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での胃腸障害に関する有害事象の発現率.....	49
表 18 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での一般・全身障害、筋骨格障害、神経系障害、神経学的障害、呼吸器障害、皮膚障害に関する有害事象の発現率	53
表 19 - キニーネ及びプリマキン（最大 30 mg/日）を最長 14 日間投与した三日熱マラリア患者で発現した有害事象の発現率	58
表 20 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）をドキシサイクリンと投与した健康志願者又はアーテスネートと投与した三日熱マラリア患者での有害事象の発現率.....	63
表 21 - 高用量のプリマキン（50 mg/日以上）を投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での血液、リンパ系障害及び関連する臨床検査所見に関する 有害事象の発現率	65
表 22 - プリマキンの高用量（50 mg/日以上）を投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者で発現した胃腸障害に関連する有害事象の発現率.....	69
表 23 - プリマキンの高用量（50 mg/日以上）を投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者での一般・全身障害、神経系障害、神経学的障害及び精神障害に関連する有害事象の発現率.....	72
表 24 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した胃腸障害に関連する有害事象の発現率.....	76
表 25 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した一般・全身障害、筋骨格障害、感染及び臨床検査に関連する有害事象の発現率.....	77
表 26 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した神経系障害、神経学的障害、精神障害、腎障害、呼吸器障害及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率	78
表 27 - プリマキンを単独投与した G 6PD 欠損の健康志願者又は三日熱マラリア患者での有害事象.....	85
表 28 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者での血液障害に関連する有害事象の発現状況.....	92
表 29 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者での胃腸、一般、筋骨格系、神経系、精神障害、感染に関連する有害事象の発現率	94
表 30 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損三日熱マラリア患者又は健康志願者での腎及び尿路障害、臨床検査、皮膚障害に関連する有害事象の発現状況.....	95
表 31 - プリマキンが投与された G6PD 正常の小児での眼、胃腸、一般・全身障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率	104

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 32 - プリマキンが投与された G6PD 正常の小児での筋骨格、神経系、呼吸器及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率	105
表 33 - G6PD 欠損症の小児での血液、心障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率	109
表 34 - G6PD 欠損症の小児での一般・全身障害、胃腸障害及び筋骨格障害に関連する有害事象の発現率	110
表 35 - G6PD 欠損症の小児での腎障害、呼吸器障害、皮膚障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率	111
表 36 - 定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）から得られた安全性情報（期間：2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日、累積期間：1972 年 4 月 12 日～2014 年 4 月 12 日）	131
表 37 - Un-sponsored studies の重篤な副作用（期間：2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日、累積期間：1972 年 4 月 12 日～2014 年 4 月 12 日）	139
表 38 - 海外で市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別の例数（2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日まで）	139

略号と用語の定義

CNSHA:	chronic non-spherocytic haemolytic anemia（慢性非球状赤血球性溶血性貧血）
ERG:	Evidence Review Groups（エビデンスレビューグループ）
G6PD:	glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）
GSH:	glutathione（グルタチオン）
HCSP:	Haut Conseil de la santé publique（フランス高等公衆衛生審議会）
ICH:	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
MedDRA/J:	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version（ICH 国際医薬用語集日本語版）
PART:	presumptive anti-relapse therapy
PBREP/PSUR:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告）
SOC:	System Organ Class（器官別大分類）
TOXNET:	Toxicology Data Network

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景及び概観

1.1.1.1 緒言

プリマキンリン酸塩（以下、プリマキン）は、三日熱マラリア及び卵形マラリアにクロロキンあるいはメフロキン等の急性期治療薬を用いて赤血球中のマラリア原虫殺滅後の肝細胞中に残存するヒブ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り、また、熱帯熱マラリアの殺ガメトサイト薬として、既に 60 年を超える期間、広範囲に用いられてきており(1)、プリマキンの使用方法是十分に確立されている。

しかしながら、プリマキンは、国内では未承認のままであり、また、その代替療法も存在しないため、国内のいずれの医療機関でも、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療を目的として、プリマキンが使用できるように承認されることが望まれている。今般、日本熱帯医学会及び日本感染症教育研究会から三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）に関するプリマキンの開発要望があり、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと評価され、2012 年 4 月に厚生労働省からサノフィ株式会社に製造販売承認取得のための開発要請がなされた。

プリマキン投与により、よく報告される有害事象は、頭痛、腹痛及びメトヘモグロビン血症等であり、また、最も重篤な有害事象は、G6PD 欠損症の患者で発現する急性の溶血性貧血である。プリマキンの安全性は、下記に示す公表論文並びに[]の[]資料中の臨床試験論文に基づき評価した。

1.1.1.2 公表論文

国内外で、最近、実施されたプリマキンの臨床試験は存在せず、また、Sanofi 社による臨床試験実施の計画もないことから、[Module2.5:1.2.2.5]項に示した方法で文献検索し、公表済みの海外臨床試験論文 9 報及び国内臨床研究論文 4 報を選択し、プリマキンの三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療（再発抑制）を目的に承認申請を行うこととした。

プリマキンの安全性評価に際しては、国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文に安全性に関する記載があった 9 報（表 1）を選択した。しかしながら、これらの論文では、安全性に関する情報が少なくプリマキンの安全性評価に限界があったため、Sanofi 社が[]から[]でのプリマキンの[]を要請され、作成した[]資料中の臨床試験論文に基づき安全性を評価した。当該[]資料中の参考文献は、1950 年~2014 年 1 月 31 日までに公表された臨床試験論文である。

1.1.1.3 類薬の安全性情報

プリマキンは、8-アミノキノリン系薬剤（パマキン、イソペンタキン）の薬剤であり、これらの8-アミノキノリン系の薬剤の副作用は、主に胃腸障害やメトヘモグロビン血症であり、また、G6PD欠損症の患者で血管内溶血が生じることが知られている(2)。

特に、空腹時にプリマキンが投与された場合やプリマキン 30mg/日の投与で軽度~中等度のけいれん性腹痛が生じることがある。食事と共にプリマキンが投与されるかまたは 15mg/日投与では、中等度~重度の腹痛は稀にしか生じない。また、メトヘモグロビン血症（チアノーゼの有無を問わず）は稀なことではなく、通常、プリマキンの投与を中止する必要はなく、プリマキン投与終了後、速やかに正常に復すると報告されている(2)。

公表済みの海外臨床試験論文 9 報のうち 7 報では、G6PD が正常の患者を対象又は G6PD 欠損症の患者を除外とし、Villalobos-Salcedo JM らの報告（5.3.5.1-4）では、溶血性貧血の既往のない患者を選択していた。Leslie T らの報告（5.3.5.1-8）では、G6PD 欠損症の患者はプリマキン 8 週間投与群

（0.75 mg/kg/ 週）に割付けられた。国内臨床研究論文 4 報のうち Shimizu S らの報告（5.3.5.4-1）並びに小林らの報告（5.3.5.4-2）では、G6PD 欠損症患者を除外としていた。他の 2 報では G6PD 欠損症患者の除外に関する記載はなかったが、国内では熱帯病治療薬研究班からプリマキンが提供され、当該研究班から、担当医はプリマキンの投与開始前に G6PD 活性測定用の血液検体を自治医大に送付することが求められていたため、G6PD 欠損症患者は除外されていたと考えられる。

また、WHO ガイドライン 2010(3)では、「軽度から中等度の G6PD 欠損症では、プリマキン 0.75 mg /kg を 1 週間に 1 回 8 週間投与する。重度の G6PD 欠損症には、プリマキンは禁忌であり、使用すべきではない。」とされている。

1.1.2 安全性評価に使用した試験

三日熱マラリア及び卵形マラリア患者におけるプリマキンの安全性は、近年、国内外で、実施されたプリマキンの臨床試験が存在しなかったため、1.1.1.2項に述べたように国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報（表 1）に加えて、[REDACTED] の [REDACTED] 資料の安全性評価に用いた参考文献から選択した臨床試験論文を用いて評価した。

1.1.2.1 試験の概観

安全性評価に用いた国内外の臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報を表 1 に示す。三日熱マラリア患者を対象とした報告は海外臨床試験論文の 7 報（5.3.5.1-1、3、4、6、7、8、9）であり、これらは並行群間比較試験であった。三日熱マラリア患者及び卵形マラリア患者を対象とした論文は国内臨床研究論文 2 報（5.3.5.4-1、2）であり、これらは観察研究であった。

[REDACTED] の [REDACTED] 資料中の参考文献から選択した臨床試験論文を表 2 に示す。プリマキンの初回申請時には、三日熱マラリア治療時のプリマキンの安全性を評価した臨床試験論文が 4 報あった。また、1952 年 1 月 1 日～2014 年 1 月 31 日の公表臨床試験論文では、成人の三日熱マラリア患者及び健康志願者、G6PD 欠損症（成人及び健康志願者）、妊娠中及び授乳中の患者並びに小児患者（G6PD

2.7.4 臨床的安全性 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

正常及び G6PD 欠損症)を対象として本剤の安全性が評価されていた。当該臨床試験論文の有害事象には、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.17.1 を用いた。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 1 - 安全性評価に使用した海外臨床試験及び国内臨床研究論文の概略

添付資料番号 報告者（年） 実施国（施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	安全性の評価 対象例数 （本剤群の 総例数）	投与期間	追跡期間	安全性 評価項目
5.3.5.1-1 Gogtay NJ ら（1999） インド（1施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象とした再発抑制に関するプリマキン5日間投与及びWHOが推奨する14日間投与との比較検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	プリマキン未投与群： プリマキン5日間投与群： プリマキン14日間投与群： プリマキン15mg/日	83 80 81 (161)	— 5日間 14日間	6ヵ月間	副作用
5.3.5.1-3 Rowland M ら（1999） パキスタン（1施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するプリマキン未投与とプリマキン5日間投与との比較並びにプリマキン未投与とプリマキン14日間投与との比較 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1996～97： プリマキン未投与群 プリマキン5日間投与群： プリマキン0.25 mg/kg/日	250 250 (250)	— 5日間	1年間	有害事象 （溶血）
		1997～98： プリマキン未投与群 プリマキン14日間投与群： プリマキン0.25 mg/kg/日	100 100 (100)	— 14日間	1年間	
5.3.5.1-4 VILLALOBOS -SALCEDO JM ら （2000） ブラジル（1施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するクロロキン投与後のプリマキン標準投与及びプリマキン短期間投与の比較検討 -無作為化、並行群間比較試験	プリマキン標準投与群： プリマキン0.25 mg/kg/日 プリマキン短期間投与群： 1日目に0.75 mg/kg、2、3、4日目に 0.5 mg/kg、5日目に0.25 mg/kg	39 40 (79)	14日間 5日間	90日間	副作用
5.3.5.1-6 Carmona-Fonseca ら （2009） コロンビア（2地域）	三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象としてプリマキンの再発に及ぼす影響の比較検討 a: プリマキンの標準用量（STD）の3日間分割投与及び14日間分割投与との比較検討、 b: 標準用量の71%量及び50%量を3日間分割投与した時の比較検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1) STD-14群：0.25 mg/kg/日 2) STD-3群：1.17 mg/kg/日 3) 71% STD-3群：0.83 mg/kg/日 4) 50% STD-3群：0.58 mg/kg/日	68 65 28 27 (188)	14日間 3日間 3日間 3日間	120日間	忍容性

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料番号 報告者（年） 実施国（施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	安全性の評価対象例数 （本剤群の総例数）	投与期間	追跡期間	安全性 評価項目
5.3.5.1-7 Leslie T ら（2004） パキスタン（1施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、プラセボを対照薬として、プリマキンの再発抑制に及ぼす影響をプリマキン14日間の管理指導下の投与及び非管理指導下の投与との比較検討 -単施設、無作為化、非盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	1) プラセボ群： 2) 管理投与群： プリマキン 0.25 mg/kg/日 3) 非管理投与群： プリマキン 0.25 mg/kg/日	212 210 173 (383)	— 14 日間 14 日間	9 ヶ月間	忍容性 副作用
5.3.5.1-8 Leslie T ら（2008） パキスタン（3地域）	-三日熱マラリア -プリマキンの三日熱マラリア患者の再発抑制に及ぼす影響について、プラセボを対照薬として、プリマキン 1 日 1 回 14 日間投与並びにプリマキン週 1 回 8 週間投与との比較検討 -非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験	1) プラセボ群： 2) プリマキン 14 日間投与群： プリマキン 0.5 mg/kg/日 3) プリマキン 8 週間投与群： プリマキン 0.75 mg/kg/週	71 55 74 (129)	8 週間 14 日間 8 週間	11 ヶ月間	貧血 忍容性 有害事象
5.3.5.1-9 Krudsood S ら（2008） タイ（1施設）	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、選択されたプリマキンの投与方法とアーテスネートとの有効性、安全性及び忍容性、さらに原虫並びに発熱の消失時間の検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	急性期治療薬：アーテスネート 1) グループ 1: プリマキン 30 mg/日 2) グループ 2: プリマキン 30 mg/日 3) グループ 3: プリマキン 30 mg/日 4) グループ 4: プリマキン 30 mg/日 5) グループ 5: プリマキン 30 mg/日 6) グループ 6: プリマキン 30 mgx2 回/日	60 57 56 48 52 49 (399)	5 日間 7 日間 9 日間 11 日間 14 日間 7 日間	28 日間	ヘマトクリット、有害事象
5.3.5.4-1 Shimizu S ら（2015） 日本（1施設）	-日本人症例：三日熱マラリア及び卵形マラリア -日本人旅行者の三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のためのプリマキンの至適用量の検討-後ろ向き解析- -多施設、観察研究、ケースコントロール研究	プリマキン 15 mg/日 プリマキン 30 mg/日 その他の用法用量	48 37 — (94)	14 日間 14 日間 —	1 年間	副作用

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付資料番号 報告者（年） 実施国（施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	安全性の評価 対象例数 （本剤群の 総例数）	投与期間	追跡期間	安全性 評価項目
5.3.5.4-2 小林ら（2013） 日本（1施設）	-日本人症例：三日熱マラリア及び卵形マラリア -国立国際医療研究センター病院にてプリマキンを使用したマラリア症例を対象にプリマキンの副作用及び投与量に関する検討 -単施設、観察研究、ケースコントロール研究	S（標準量）:15 mg/日 H（高用量）:30 mg/日	9 9 (18)	14 日間 14 日間	6 カ月以上	副作用

ー：記載なし

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

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
1) 初回申請資料 (1952 年) 1. 三日熱マラリアに実験的に感染した健康志願者を対象としたプリマキンの安全性を検討した臨床試験	総症例数^a ▶ Edgcomb ら (1950)/3 試験 ▶ Hockwald ら (1952)/1 試験	179 69 110 ^c	(4) (5)
2) 三日熱マラリアでのプリマキンの安全性 1. 成人患者又は健康成人での有害事象 i. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) の単独投与 ii. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) とクロロキンの前投与あるいは併用投与 iii. G6PD 正常の三日熱マラリア患者でのプリマキン (≤30 mg/日) とキニーネの前投与・併用投与 iv. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン (≤30 mg/日) とドキシサイクリンとの併用又はアーテスネートの前投与 v. G6PD 正常の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキン非臨床用量 (50 mg/日以上)	総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Archambeault ら (1954) ▶ Cowan ら (1964) ▶ Pukrittayakamee ら (2010) ▶ Nasveld ら (2002) ▶ Paul ら (2003) ▶ Binh ら (2009) 総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Jones ら (1953) ▶ Luxemburger ら (1999) ▶ Buchachart ら (2001) ▶ Walsh ら (2004) ▶ Coatney ら (1962) ▶ Arias ら (1989) ▶ Duarte ら (2001) ▶ Dunne ら (2005) ▶ Krudsood ら (2006) ▶ Greaves ら (1980 ^a) ▶ Schlossberg (1980) 総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Cooper ら (1953) ▶ Sutanto ら (2013) 総症例数^a ▶ Elmes ら (2008) ▶ Krudsood ら (2008) 総症例数^a ▶ Clayman ら (1952) ▶ Pukrittayakamee ら (2010) ▶ Clyde ら (1977) ▶ Carmona-Fonseca ら (2009) ▶ Ebringer ら (2011)	415,799 81 415,340 59 43 214 28 34 1,318 175 480 ^b 34 342 12 10 11 50 102 71 30 1 189 82 68 39 797 464 333 386 18 42 12 92 222	(6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (6) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (19) (20) (21) (22) (6) (23) (24) (25) (26) (6) (9) (27) (28) (29)

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
2. 健康志願者を対象としたプリマキン長期投与での有害事象	総症例数 ^a	618	
i. プリマキン単独投与とプラセボとの比較	総症例数 ^a	262	
	▶ Soto ら (1998)	122	(30)
	▶ Baird ら (2001)	97	(31)
	▶ Fryauff ら (1995)	43	(32)
ii. プリマキン単独投与とクロロキンとの比較	▶ Baird ら (1995b)	45	(33)
iii. プリマキン単独投与とドキシサイクリンとの比較	▶ Schwartz ら (1999)	106	(34)
iv. プリマキンとクロロキンとの併用	総症例数 ^a	152	
	▶ Wittmer (1963)	12	(35)
	▶ Soto ら (1999)	100	(36)
	▶ Clayman ら (1952)	40	(6)
v. プリマキンとドキシサイクリンの併用	▶ Shanks ら (1995)	53	(37)
3. G6PD 欠損症を対象とした有害事象			
i. G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与	総症例数 ^a	>64	
① アフリカ系 G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者	▶ Dern ら (1954) I	3	(38)
	▶ Dern ら (1954) II	21	(39)
	▶ Beutler ら (1954)	1	(40)
	▶ Flanagan ら (1958)	3	(41)
	▶ Alving ら (1960)	1	(42)
	▶ Kellermeier ら (1961)	9	(43)
	▶ Degowin ら (1966)	>1	(44)
	▶ Fisher ら (1970)	2	(45)
	▶ Carr ら (2005)	2	(46)
② 東洋系 G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者	▶ Aung-Than- Batu ら (1970)	2	(47)
	▶ Charoenlarp ら (1973)	3	(48)
	▶ Everett ら (1977)	15	(49)
	▶ Wilairatana ら (1999)	1	(50)
ii. G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキンとクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートとの前投与・併用投与	総症例数 ^a	210	
① 白人、アフリカ系アメリカ人及び地中海人種の G6PD 欠損異型 (潜在性 A-変異型及び B-変異型) を対象に検討したクロロキン・プリマキンの週 1 回投与	▶ Brewer ら (1967)	24	(51)
	▶ Pannacciulli ら (1969)	25	(52)
	▶ Ziai ら (1967)	4	(53)
	▶ George ら (1967)	4	(54)
	▶ Stevenson ら (1970)	1	(55)

安全性評価の内容	臨床試験論文	症例数	文献
② アジア系又はブラジル系の変異型の G6PD 欠損患者を対象としたプリマキンとクロロキンの前投与又は併用投与	▶ Khoo ら (1981) ▶ Bangchang ら (1994) ▶ Jones ら (1953) ▶ Krudsood ら (2006) ▶ Karwacki ら (1989) ▶ Ramos ら (2010) ▶ Buchachart ら (2001) ▶ Looareesuwan ら (1999 b)	16 13 31 4 1 18 22 14	(56) (57) (13) (20) (58) (59) (60) (61)
③ アフリカ系アメリカ人の G6PD 欠損症の健康志願者（潜在性 A-変異型）を対象としたプリマキン・アモジアキンの週 1 回の併用投与	▶ Cahn ら (1962)	15	(62)
④ タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者を対象としたアーテスネート前投与後のプリマキン投与	▶ Silachamroon ら (2003)	18	(63)
4. 妊娠中及び授乳中の患者を対象とした有害事象	▶ Dollery (1991) ▶ Briggs (2011)	- -	(64) (65)
5. 小児患者の有害事象			
i. G6PD 正常小児集団	総症例数^a ▶ Hodgkinson ら (1961) ▶ Betuela ら (2012) ▶ Moore ら (2014)	513 92 393 28	 (66) (67) (68)
ii. G6PD 欠損症の小児集団	総症例数^a ① G6PD 欠損症の小児患者を対象としたプリマキン週 1 回投与 ② G6PD 欠損症の小児患者を対象としたプリマキン連日投与	288 246 6 21 7 8	 (66) (53) (69) (56) (59)

a 総症例数は2.1.1.2項の記載内容を基に計算した値を記載した

b G6PD 欠損症 31 例を除く

c プリマキン投与による貧血の既往歴のある 5 例を除く

1.1.3 市販後データ

国内では、プリマキンは未承認であるため、国内には市販後データは存在しない。プリマキンは、1952 年に米国で承認され、次いでコロンビア及びカナダでも承認され、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に用いられてきた。

定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR：Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report）では、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の安全性情報（副作用）及び 2014 年 4 月 12 日までに海外で市販後（文献からの報告を含む）に報告された安全性情報を6.1項に示す。当該資料中の有害事象（副作用）には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.16.1）を用いた。

1.1.4 評価方法

1.1.4.1 安全性評価項目及びその定義

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (表 1) は、副作用、有害事象、忍容性あるいは溶血等に関する安全性が記載されていた。また、[REDACTED] の [REDACTED] 資料の参考文献の有害事象を安全性評価項目として、MedDRA の器官別大分類 (SOC : system organ class) に従って分類した。

しかしながら、いずれの安全性情報も公表論文に基づく資料であるため、安全性評価項目の定義は示されていないかった。

1.1.4.2 データ解析

1.1.4.2.1 解析対象集団

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (表 1) には、安全性解析対象集団の定義が示されなかったため、基本的に、割付けられた患者又は登録された患者を安全性解析対象集団に含めた。

また、[REDACTED] の [REDACTED] 資料に関しては、当該資料中の個々の臨床試験で安全性が評価されている三日熱マラリア患者又は健康志願者を安全性解析対象集団とした (表 2)。

1.1.4.2.2 統計手法

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報に関しては安全性評価対象集団の個々の有害事象を要約した (表 11 及び 2.1.1.1 項を参照)。

[REDACTED] の [REDACTED] 資料では、表 2 に示したようにプリマキンの臨床用量 (≤ 30 mg/日) の単独投与、プリマキンの臨床用量 (≤ 30 mg/日) と殺シズント薬の前投与・併用投与、プリマキンの非臨床用量 (50 mg/日以上)、プリマキンの長期投与 (単独投与、クロロキンとの投与及びドキシサイクリンとの投与)、G6PD 欠損症でのプリマキンの単独投与並びに殺シズント薬の前投与・併用投与、小児集団 (G6PD 正常及び欠損症) に関して、次の器官別に有害事象の発現率等を要約した (2.1.1.2 項を参照)。

- 血液及びリンパ系障害並びに関連する臨床検査所見
- 胃腸障害
- 一般・全身障害
- 神経系障害、神経学的障害
- 呼吸器障害
- 皮膚障害

1.1.4.2.3 患者の内訳

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報の安全性解析対象集団の例数を要約した(表 11)。

■の■資料中の個々の臨床試験論文からプリマキンが投与された安全性解析対象集団の例数を要約した(表 2)。

1.1.4.2.4 曝露状況

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報のプリマキンの曝露状況を表 3 に示した。■

■の■資料中の個々の臨床試験論文から 1 日投与量、投与期間並びに総投与量等の曝露状況を可能な範囲で2.1.1.2項の表 12～表 35 に示した。

1.1.4.2.5 人口統計学的及び基準値特性

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報の年齢及び性別に関する人口統計学的特性を1.3.1項に示した。■の■資料中の臨床試験論文から、年齢及び人種の人口統計学的特性を可能な範囲で2.1.1.2項の表 12～表 35に示した。

1.1.4.2.6 前治療薬及び併用薬

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報の前治療及び併用薬に関して1.3.3項に示した。■

■の■資料の個々の臨床試験論文から前治療及び併用薬に関する情報を2.1.1.2.2.2項～2.1.1.2.2.4項に示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者及び患者の内訳

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

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

■の■資料中のプリマキンの 30 mg/日までの臨床用量を単独投与並びに殺シゾンと併用投与した時の曝露状況(投与量、投与期間、総投与量並びに投与量別例数)を表 4～表 7に示す。

プリマキンの単独投与では、臨床試験 7 試験で本剤 15～30 mg/日が健康志願者又は三日熱マラリア患者 415,799 例に単独投与され、投与期間は 7～14 日間であった(表 4)。

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

クロロキン及びプリマキンの臨床用量（30 mg/日まで）が臨床試験 12 試験（薬物動態の 1 試験及び症例報告の 1 報告を含む）で三日熱マラリア患者又は健康志願者 1,318 例（Jones(13)の試験の「感受性」症例 31 例は、2.1.1.2.2.7項に含めたので、本項の合計例数からは除いた）に投与された。投与期間は 2~14 日間であった（表 5）。

キニーネ及びプリマキンの臨床用量（30 mg/日まで）が臨床試験 3 試験（Clayman ら(6)、Cooper ら(23)及び Sutanto ら(24)）で三日熱マラリア患者 189 例に投与され、投与期間は 14 日間であった（表 6）。

健康志願者 464 例を対象にプリマキン（22.5 mg/日）及びドキシサイクリンを併用投与した予防療法 1 試験（Elmes ら(25)）並びに三日熱マラリア患者 333 例（本剤 30 mg 1 日 2 回投与を除く）を対象にアーテスネート前投与に続くプリマキン 30 mg を 1 日 1 回投与した臨床試験 1 試験（Krudsood ら(26)）があり、投与期間は 5~14 日間であった（表 7）。

プリマキンの最大投与量は、初回の申請資料によれば Edgcomb ら(4)が投与した 240 mg/日（14 日間、総投与量 3,360 mg）であり（表 12）、次いで Clayman ら(6)の 120 mg/日（14 日間、総投与量 1,680 mg）投与であった（表 21）。また、最長投与期間は、Clayman ら(6)プリマキン 30 mg/週の 52 週間投与（総投与量 3,120 mg）であった（表 24）。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 3 - プリマキンの暴露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）

添付資料番号	投与期間	15 mg/日	30 mg/日	60 mg/日	0.25 mg/kg/日	0.5mg/kg/日	0.58 mg/kg/日	0.75 mg/kg/日	0.83mg/kg/日	1.17 mg/kg/日
5.3.5.1-1	5 日間 14 日間	80 81								
5.3.5.1-3	5 日間 14 日間				250 250					
5.3.5.1-4	5 日間 14 日間				40（5 日目） 39	40（2~4 日 目）		40（1 日目）		
5.3.5.1-6	3 日間 14 日間				68		27		28	65
5.3.5.1-7	14 日間				383					
5.3.5.1-8	14 日間 8 週間					55		74		
5.3.5.1-9	5 日間 7 日間 9 日間 11 日間 14 日間		60 57 56 48 52	49						
5.3.5.4-1	14 日間	48	37							
5.3.5.4-2	14 日間	9	9							

表 4 - 臨床用量のプリマキンを単独投与した時の曝露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間 (日)
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州刑務所	EC ^a	10	P	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14
		16		PQ:22.5 mg/日 14 日間	315	
		24		PQ:30 mg/日 14 日間	420	
		31	HV	PQ:30 mg/日 14 日間	420	
		12	P	PM:31.5 mg/日 14 日間	0	0
Archam beault ら (1954) 韓国/米国	OL	415,340	HV	PQ:15 mg/日 14 日間 ^b 食事	210 ^b	14 ^b
Cowan ら (1964) 英国	OL	59	HV	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14
Pukrittayakamee ら (2010) ^c タイ	R	43 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7 日間、食事との投与を推奨	210	7
		42 (25±10)		PQ:60 mg/日 7 日間、食事との投与を推奨	420	
Nasveld ら (2002) PNG オーストラリア	OL	214	HV	(PQ:22.5 mg)/日 14 日間 食事との投与を推奨	315	14
		378		(TQ:400 mg)/日 3 日間 食事との投与を推奨	0	0
Paul ら (2003) カナダ	db, CO	28 (18-52)	HV	プラセボ 7 日間	0	0
				アトバコン・プログアニル : 250・100 mg/日 7 日間	0	0
				PQ:30 mg/日 7 日間、食事との投与を推奨	210	7
Binh ら (2009) ^d ベトナム	R	34	HV	PQ:30 mg/日 14 日間、食事との投与を推奨	420	14

EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:メトヘモグロビン、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、TQ:tafenoquine、V:嘔吐

a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

b 全ての投与期間を完了した健康志願者は 80%、13 日間は 5%、12 日間は 6%、11 日間は 5%、10 日間以下は 4%

c タイ政府の医薬品組織からのプリマキン

d ベトナム、ダナン市、Danapha 社からのプリマキン

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 5 - 臨床用量のプリマキン及びクロロキンを投与した時の曝露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV /P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与期 間(日)
Clayman ら (1952) 白色人種、 米国 IL 州	EC ^a	50	P	PQ:15、22.5、30 mg/日 14 日間	210- 420	14
		24		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	210	
		28		PQ:30 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	420	
		123	HV	PQ:30 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	420	14
Jones ら (1953) 米国	ローテーシ ョン用量反 応	334	P	CQ:1,500 mg (3 日間)	0	0
		157 (感受性 9 例) ^b		PQ:10 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間) /併用投 与	140	14
		182 (感受性 8 例) ^b		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ: 1,500 mg (3 日間) /併用投 与	210	
		131 (感受性 14 例) ^b		PQ:20 mg/日 14 日間+CQ: 1,500 mg (3 日間) /併用投 与	280	
		41		PQ:30 mg/日 14 日間+CQ: 1,500 mg (3 日間) /併用投 与	420	
Luxemburger ら (1999) タイ	OL	46	p ^c	CQ:1,500 mg (3 日間)	0	0
		34		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ: 1,500 mg (3 日間)	210	14
Buchachart ら (2001) タイ	OL	342 (25±9)	P	CQ:25 mg/kg (3 日間) PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14
Walsh ら (2004) ^d タイ	R, OL	13 (18~30)	P	CQ:1,500 mg (3 日間)	0	0
		12 (18~37)		CQ:1,500 mg (3 日間) PQ:15 mg/日 14 日間 + 食事	210 ST	14
		55 (18~53)		CQ:1,500 mg (3 日間) TQ:300~600 mg 1~7 日間	0	0
Coatney ら (1962) 米国	R	10	P	CQ:600 mg (1 日目) 前投与+ PQ:15 mg/日 14 日間	210	14
		8		CQ:600 mg (1 日目) 前投与+ QC:15 mg/日 14 日間	0	0
Arias ら (1989) コロンビア ブ	レトロス ペクティ ブ	11 (725)	P	CQ 又は AQ:500 mg/日 3 日間 PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14
Duarte ら (2001) ブラジル	OL	50	P	CQ:25 mg/kg (3 日間) PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14
Dunne ら (2005) インド	R, db	97 (32±12)	P	AZ:1,000 mg/日 3 日間 PQ ^e : 15 mg/日 14 日間	210	14
		102 (30±12)		CQ:1,500 mg (3 日間) PQ ^e : 15 mg/日 14 日間		
Krudsood ら (2006) タイ	R, OL	71 (25±7)	P	CQ:30 mg/kg (3 日間) PQ:30 mg/日 7 日間	210	7
		70 (27±8)		CQ:30 mg/kg (3 日間) BQ:25 mg/日 7 日間	0	0
Greaves ら (1980a)	OL	30	HV	CQ:450 mg (3 日間) PQ:15 mg/kg 14 日間/併用投与	210	14

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

Schlossberg (1980)		1 (55)	P	CQ:投与量不明 PQ:15 mg/kg 14 日間	30	2
--------------------	--	-----------	---	-------------------------------	----	---

CQ:クロロキン、EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:全ヘモグロビン値に対するメトヘモグロビン値の割合、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、ST:標準投与、TQ:tafenoquine、AQ:アモジアキン、ARTEM/LM: アーテメーター・ルメファントリン、AZ:アジスロマイシン、BQ:bulaquine、CQ:クロロキン、db:二重盲検試験、PQ:プリマキン、QC:キノサイド

- a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた
- b G6PD 欠損症の患者のデータは表 28 を参照、これら 31 例は合計例数から除外した
- c 初めて再発した患者
- d 米国 Sterling Winthrop Company 社のプリマキン
- e 7~20 日目に PQ を投与

表 6 - 臨床用量のプリマキン及びキニーネを投与した時の曝露状況（投与量、投与期間、投与量別症例数）

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間 (日)
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州	EC ^a	10	P	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14
		16		PQ:22.5 mg/日 14 日間	315	
		24		PQ:30 mg/日 14 日間	420	
		33		PQ:15 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日 14 日間/併用投与	210	14
		41		PQ:22.5 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日 14 日間/併用投与	315	
		8		PQ:30 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日 14 日間/併用投与	420	
		27		(PM:31.5 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	0	0
Cooper ら (1953) 米国	EC ^a	68 (21~45)	P	PQ:10~20 mg/日 + Q ^{sulf} : 1,000 mg/日 14 日間/併用投与	140- 280	14
		34 (21~45)		(PM:60 mg/日 + Q ^{sulf} : 1,000 mg/日) 14 日間	0	0
Sutanto ら (2013) ^b インドネシア	R, OL	41	P	AS:800 mg 7 日間	0	0
		(28 ^c :範囲 22~39)				
		39 ^c (27:範囲 22~32)		PQ:30 mg/日 14 日間 + Q ^{sulf} : 1,800 mg/日 7 日間	420	14
		36 ^c (28: 範囲 24~42)		DHAT+ピペラキン:120/360mg/日 3 日間、25 日後に PQ:30 mg/日 14 日間		

AC:腹部仙痛又は腹痛、AS:アーテスネート、DHAT:ジヒドロアルテシニン・ピペラキン、EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:メトヘモグロビン、OL:非盲検試験、P:患者、PM:バマキン、PQ:プリマキン、Q^{sulf}:キニーネ硫酸塩、R:無作為化試験

- a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた
- b プリマキンは韓国 ソウルの Shin Poon Pharmaceuticals 社の Malafree[®]を使用
- c 平均年齢

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 7 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日）をドキシサイクリンと投与した健康志願者又はアーテスネットと投与した三日熱マラリア患者での有害事象の発現率（投与期間は最長 14 日間）

試験及び実施地域	試験デザイン	症例数 (年齢)	HV P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間 (日)
Elmes ら (2008) ^a 太平洋南西部オーストラリア	OL, R	464 (21-36)	HV	(Dox:100 mg + PQ:22.5 mg)/日 14 日間 + 食事/併用投与	315	14
		403 (21-35)		TQ:400 mg/日 3 日間 + 食事	0	0
		406 (20-32)		TQ:200 mg/日 3 日間 + 食事		
Krudsood ら (2008) タイ	R	68 (26±9)	P	AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg/日 5 日間	150	5
		69 (25±8)		AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg/日 7 日間	210	7
		66 (23±6)		AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg/日 9 日間	270	9
		64 (24±8)		AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg/日 11 日間	330	11
		66 (24±8)		AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg/日 14 日間	420	14
		66 (24±7)		AS:600 mg 5 日間 PQ:30 mg 1 日 2 回 7 日間	420	7

AS:アーテスネット、Dox:ドキシサイクリン、HV:健康志願者、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、TQ:タフエノキン

a オーストラリア ニューサウスウェールズ州 Crows Nest の Boucher and Muir Pty Ltd 社のプリマキン

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学

安全性評価に用いた国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報中の患者の年齢及び性別の比率を可能な範囲で表 8 に示す。プリマキンが投与された安全性評価対象例数は、1,801 例であった。

年齢（平均値）は 10.0～63 歳であった。これらのうち、4 報（5.3.5.1-3、7、8 及び 5.3.5.4-1）に小児症例が含まれていたが、症例数は 2 報（5.3.5.1-8 及び 5.3.5.4-1）で記載されていたのみであった。海外臨床試験 1 報（5.3.5.1-8）の最低年齢は 4 歳、国内研究論文 1 報（5.3.5.4-1）の 3 例の年齢は、7、11 及び 13 歳であった。女性の比率は、20.5～56.4%であった。これらのうちの 1 報（5.3.5.1-4）では 20.5%あるいは 22.5%と小さかった。

資料中の個々の臨床試験に関しては、プリマキンが投与された症例数、可能な範囲で年齢及び人種（人種の記載がなかったため、人種の推定のため参考情報として実施地域を示した）等の人口統計学的特性を示した（2.1.1.2 項を参照）。

三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にプリマキンを単独投与（最大 30 mg/日、最長 14 日間）した試験は、米国、韓国、オーストラリア、カナダ、ベトナムあるいはタイで実施され、年齢は、Pukittayakamee らの試験(9)で 25±10 歳、Paul らの試験(11)で 18～52 歳であった（表 4）。

臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを三日熱マラリア患者又は健康志願者に投与した試験は、米国、コロンビア、ブラジル、タイあるいはインドで実施され、年齢は、Walsh ら（2004）の試験(16)で 18～37 歳、Dunne らの試験(70)で 30±12 歳、Krudsood らの試験(20)で 25±7 歳であった（表 5）。

キニーネ及びプリマキン（最大 30 mg/日）を最長 14 日間、三日熱マラリア患者に投与した臨床試験は、米国並びにインドネシアで実施され、年齢は、Cooper らの試験(23)で 21～45 歳、Sutanto らの試験(24)で 22～42 歳であった（表 6）。

臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）とドキシサイクリンを三日熱マラリア患者あるいはアーテスネートを健康志願者に投与した臨床試験の実施地域は、それぞれ太平洋南西部オーストラリア及びタイであり、年齢は Elmes らの試験(25)で 20～36 歳、Krudsood ら(26)で 23～26 歳（平均値の範囲）であった（表 7）。

プリマキンが投与された G6PD 正常の小児集団の例数は、513 例であった（表 2）。そのうち、Betuela らの試験(67)は、パプアニューギニアで実施され、5～10 歳の小児が 252 例、1～5 歳の小児が 141 例であった。また、Moore らの試験(68)もパプアニューギニアで実施され、5～12 歳の小児が 28 例であった（表 31 及び表 32）。Hodgkinson らの試験(66)は米国で実施され、小児例数は 92 例であったが、年齢は記載されていなかった。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象としたプリマキンとクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートとの前投与・併用投与した臨床試験は 15 試験あり、その例数は 210 例であ

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

った（表 2、表 28 及び表 29 を参照）。実施地域は米国、イタリア、イラン、マレーシア、タイ、ブラジルであった。

G6PD 欠損症の小児集団を対象とした臨床試験は 5 試験あり、その症例数は 288 例であった（表 2、表 33、表 34 及び表 35 を参照）。実施地域は、米国、アフリカ、イラン、スリランカ、マレーシア、ブラジルであった。

表 8 - 人口統計学的特性

添付 資料番号	対象患者	投与量 又は投与群	安全性評価 対象例数	年齢（歳） （平均、中央値、範囲）	男性/女性 （女性%）	小児症例数
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	ブリマキン 15 mg/日： ブリマキン未投与群 ブリマキン 5 日間投与群 ブリマキン 14 日間投与群	83 80 81	16~63	— — —	— — —
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	ブリマキン 0.25 mg/kg/日： 5 日間投与試験（1996~97）： ブリマキン未投与群 ブリマキン 5 日間投与群 ブリマキン 0.25 mg/kg/日： 14 日間投与試験（1997~98）： ブリマキン未投与群 ブリマキン 14 日間投与群	250 250 100 100	10.0 10.4 11 12	(51) (54)	— — — —
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	標準投与群： ブリマキン 0.25 mg/kg/日： 短期間投与群： ブリマキン 0.75 mg/kg/日 0.5 mg/kg x 3、0.25 mg/kg	39 40	30.7(SD:9.7) 32.7(SD:10.4)	31/8(20.5) 31/9(22.5)	— —
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	I) STD-14 群： ブリマキン 0.25 mg/kg/日： II) STD-3 群： ブリマキン 1.17 mg/kg/日 III) 71% STD-3 群： ブリマキン 0.83 mg/kg/日 IV) 50% STD-3 群： ブリマキン 0.58 mg/kg/日	68 65 28 27	29.2(SD:11.1) 28.5(SD:15.3) 37.0(SD:13.1) 30.9(SD:15.8)	— — — —	— — — —
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	I) プラセボ群 II) 管理投与群 ブリマキン 0.25 mg/kg/日 III) 非管理投与群 ブリマキン 0.25 mg/kg/日	212 210 173	11.7(SD:—) 14.0(SD:—) 13.1(SD:—)	(49) (57) (45)	— — —
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	I) プラセボ群 II) ブリマキン 14 日間投与群 ブリマキン 0.5 mg/kg/日 III) ブリマキン 8 週間投与群 ブリマキン 0.75 mg/kg/週	71 55 74	中央値(範囲): 9(4~50) 10(4~45) 10(4~80)	(41.4) (56.4) (52.0)	20 歳以下： 66 49 61

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付 資料番号	対象患者	投与量 又は投与群	安全性評価 対象例数	年齢（歳） （平均、中央値、範囲）	男性/女性 （女性%）	小児症例数
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	急性期治療薬:アーテスネート I) グループ 1: プリマキン 30 mg/日 × 5 日間	68	26.2(SD:9.4)	42/26(38.2)	—
		II) グループ 2: プリマキン 30 mg/日 × 7 日間	69	24.5(SD: 8.1)	46/24(34.8)	—
		III) グループ 3: プリマキン 30 mg/日 × 9 日間	66	22.9(SD: 5.8)	46/19(28.8)	—
		IV) グループ 4: プリマキン 30 mg/日 × 11 日間	64	23.7(SD:8.1)	44/21(32.8)	—
		V) グループ 5: プリマキン 30 mg/日 × 14 日間	66	24.1(SD:8.2)	41/21(31.8)	—
		VI) グループ 6: プリマキン 30 mg/日 × 2 回 × 7 日間	66	23.7(SD:7.2)	37/29(43.9)	—
5.3.5.4-1	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	15 mg/日 × 14 日間 30 mg/日 × 14 日間 その他の用法用量(記載なし 3 例を含む) 9	94 Pv:75 Po:19 48 37 9	中央値: 28.0(IQR:23.0~39.0) 29.0(IQR:25.0~35.0)	70/23*(24.7) 55/19* (25.7) 3 15/4(21.1) 0	—
5.3.5.4-2	日本人症例: 三日熱マラリア 卵形マラリア	S（標準量）: プリマキン 15 mg/日 × 14 日間 H（高用量）: プリマキン 30 mg/日 × 14 日間	18 Pv:13 Po:5 9 9	中央値(範囲): 25(20~62) — — — —	14/4(22.2) — — — —	— — — — —

—:記載なし、Pv:三日熱マラリア、Po:卵形マラリア、SD:標準偏差、IQR:四分位範囲、*: Pv:1 例の性別不明

1.3.2 既往歴及び疾患の基準値の特性

安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文の 9 報中 2 報（5.3.5.1-4、6）にマラリアの既往歴に関する情報があり、マラリアの既往歴の率は 40~51.3%であった。他の既往歴あるいは合併症に関する情報は記載されていなかった。

また、[REDACTED] の [REDACTED] 資料中の個々の臨床試験には、既往歴・合併症に関する情報は記載されていなかった。

表 9 - マラリアの既往歴

添付資料番号	投与量又は投与群	症例数	マラリアの既往歴 ^a (%)
5.3.5.1-4	標準投与群	39	20 (51.3)
	短期間投与群	40	16 (40.0)
5.3.5.1-6	STD-14 群	68	1.8±1.3
	STD-3 群	65	2.1±1.3
	71% STD-3 群	28	1.5±0.9
	50% STD-3 群	27	2.8±3.0

a 5.3.5.1-6 に関しては、前年のマラリアの発症回数（平均値±標準偏差）

1.3.3 前治療及び併用薬／併用療法

安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報（5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2）の前治療薬及び併用薬の状況を表 10 に示す。

海外臨床試験論文では、6 報（5.3.5.1-1、3、4、6～8）のうち 3 報（5.3.5.1-1、3、7）でクロロキンが前治療薬として投与され、2 報（5.3.5.1-6、8）でクロロキンが併用投与され、1 報（5.3.5.1-9）でアーテスネートが前投与されていた。1 報（5.3.5.1-4）では、クロロキンが標準投与群で前治療薬として投与され、短期間投与群で併用投与されていた。

また、国内臨床研究論文 2 報（5.3.5.4-1、2）では、前治療薬としてクロロキンの投与が多く、次いでメフロキンが投与されていた。その他に、アーテメーター・ルメファントリンあるいはアトバコン・プログアニル等が用いられていた。

資料中の臨床試験論文では、プリマキンはクロロキンを前投与した後に投与され、あるいはクロロキンとの併用下に投与され、プリマキンの安全性が 12 試験で検討されていた。併用投与は、Greaves ら(21)及び Jones ら(13)の 2 試験であった（表 5）。

また、同様に、プリマキンはキニーネの前投与又はキニーネとの併用投与での安全性が 3 試験で検討されていた。併用投与は Clayman ら(6)及び Cooper ら(23)の 2 試験であった（表 6）。

ドキシサイクリンはプリマキンと併用投与され、アーテスネート（5.3.5.1-9 と同一の臨床試験）は前投与されてプリマキンの安全性が検討されていた(26)。これらの併用投与又は前投与薬の投与量並びに投与方法は、表 5～表 7 に示した。

表 10 - 前治療薬及び併用薬

添付 資料番号	対象患者	投与群	安全性評価 対象例数	前治療薬又は併用薬
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 プリマキン 14 日間投与群	83 80 81	クロロキン 25mg/kg (10,10,5 mg/kg/日) を 3 日間分割投与 (前治療薬)
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	5 日間投与試験 (1996~97) プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 14 日間投与試験 (1997~98) プリマキン未投与群 プリマキン 14 日間投与群	 250 250 100 100	クロロキン 25mg/kg を 3 日間分割投与 (前治 療薬) クロロキン 25mg/kg を 3 日間分割投与 (前治 療薬)
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	標準投与群 短期間投与群	39 40	クロロキン 25mg/kg (10、10、5 mg/kg) を 3 日間分割投与 (前治療薬) クロロキン 25 mg/kg (7.5、5、5、5、2.5 mg/kg/ 日) の 5 日間分割投与とプリマキンとの併用 投与
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	I) STD-14 群 II) STD-3 群 III) 71% STD-3 群 IV) 50% STD-3 群	68 65 28 27	クロロキン 25mg/kg (10、7.5、7.5) を 3 日 間分割投与 (併用投与)
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	I) プラセボ群 II) 管理投与群 III) 非管理投与群	212 210 173	クロロキン 25mg/kg を 3 日間分割 (前治療薬)
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	I) プラセボ群 II) プリマキン 14 日間投与群 III) プリマキン 8 週間投与群	71 55 74	クロロキン 25mg/kg を 3 日間分割投与とプリ マキンとの併用投与
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	I) グループ 1: プリマキン 30mg/日 x 5 日間 II) グループ 2: プリマキン 30mg/日 x 7 日間 III) グループ 3: プリマキン 30mg/日 x 9 日間 IV) グループ 4: プリマキン 30mg/日 x11 日間 V) グループ 5: プリマキン 30mg/日 x14 日間 VI) グループ 6: プリマキン 30mg/日 x2 回 x 7 日間	60 57 56 48 52 49	アーテスネート 600mg を 5 日間分割投与 (前 治療薬)
5.3.5.4-1	日本人: 三日熱マラリア 75 例 卵形マラリア 19 例	15mg/日 x14 日間 30mg/日 x14 日間 その他の投与量 (記載なしも含む)	94 48 37 9	クロロキン 40 例 メフロキン 32 例 アーテメーター・ルメファントリン 6 例、 その他 15 例、 記載なし 1 例
5.3.5.4-2	日本人: 三日熱マラリア 13 例 卵形マラリア 5 例	S(標準量):プリマキン 15mg/日 x14 日9 H(高用量):プリマキン 30mg/日 x14 日9		クロロキン 9 例、メフロキン 7 例、 アーテメーター・ルメファントリン 1 例、 アトバコン・プログアニル 1 例

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好とみられる有害事象

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

2.1.1.1 国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文の有害事象

安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報（5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2）の論文中の有害事象に関する記載を表 11 に示す。なお、投与量別の有害事象が示された報告は 1 報（5.3.5.1-9）のみであった（[M2.7.6:2.1]項を参照）。

これら 9 報の論文中で報告された有害事象は、悪心及び皮疹、頭痛、めまい、腹痛、ヘモグロビンの減少、食欲不振、嘔吐、下痢及び肝機能障害であった。しかしながら、重篤な有害事象、メトヘモグロビン血症、溶血や貧血に関する有害事象の報告はなかった。

表 11 - 安全性評価に使用した国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文中の有害事象

添付 資料番号	対象患者	投与群	安全性 評価対 象例数	有害事象の内容
5.3.5.1-1	三日熱マラリア	プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 プリマキン 14 日間投与群	83 80 81	通常の副作用である悪心及び皮疹（軽度かつ投与中止は不要）以外は、いずれの症例でもプリマキン及びクロロキンに対する忍容性は良好であった。
5.3.5.1-3	三日熱マラリア	5 日間投与試験（1996～97） プリマキン未投与群 プリマキン 5 日間投与群 14 日間投与試験（1997～98） プリマキン未投与群 プリマキン 14 日間投与群	 250 250 100 100	投与中又は投与後に、溶血が検出された症例はなかった。
5.3.5.1-4	三日熱マラリア	標準投与群 短期間投与群	39 40	最も高頻度に認められた副作用は、頭痛、回転性めまい、軽度腹痛及び／又は悪心であり、両群ともに軽微で限定的であり、自然寛解した。
5.3.5.1-6	三日熱マラリア	I）STD-14 群 II）STD-3 群 III）71% STD-3 群 IV）50% STD-3 群	68 65 28 27	1 日量高用量（1.17 mg/kg/日：STD-3 群の投与量）の忍容性は良好であった。
5.3.5.1-7	三日熱マラリア	I）プラセボ群 II）管理投与群 III）非管理投与群	212 210 173	プリマキンの忍容性は期間中を通じて良好であり、副作用は報告されなかった。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

添付 資料番号	対象患者	投与群	安全性 評価対 象例数	有害事象の内容
5.3.5.1-8	三日熱マラリア	I) プラセボ群 II) プリマキン 14 日間投与群 III) プリマキン 8 週間投与群	71 55 74	重篤な有害事象又は重要な有害事象は報告されず、 プリマキンの忍容性は良好であった。 プリマキン 8 週間投与群で、G6PD 欠損症を 1 例認 めた。当該症例で Hb の減少 (10.0 g/dL) を認めた が、その後、正常範囲内 (12.7 g/dL) に復した。 いずれの投与群の Hb のプロファイルにも違いはな かった。重篤な貧血 (Hb ≤ 7.0 g/dL) 例はなく、臨 床的に重要な貧血も観察されなかった。
5.3.5.1-9	三日熱マラリア	I) グループ 1: プリマキン 30mg/日 × 5 日間 II) グループ 2: プリマキン 30mg/日 × 7 日間 III) グループ 3: プリマキン 30mg/日 × 9 日間 IV) グループ 4: プリマキン 30mg/日 × 11 日間 V) グループ 5: プリマキン 30mg/日 × 14 日間 VI) グループ 6: プリマキン 30mg/日 × 2 回 × 7 日間	60 57 56 48 52 49	追跡期間中、ヘマトクリットに変化はなかった。 重篤な有害事象もみられず、各群間の有害事象に有 意な差はなかった。 有害事象及びその頻度は以下の通り。 頭痛 (1.47~4.54%)、めまい (1.51~7.57%)、食 欲不振 (1.51~6.06%)、悪心 (1.44~3.03%)、嘔 吐 (1.47~1.51%)、腹痛 (1.51~5.79%)、 下痢 (1.44~1.51%)
5.3.5.4-1	日本人: 三日熱マラリア 75 例 卵形マラリア 19 例	15mg/日 × 14 日間 30mg/日 × 14 日間 その他の投与量 (記載なしも含む)	94 48 37 9	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。
5.3.5.4-2	日本人: 三日熱マラリア 13 例 卵形マラリア 5 例	S(標準量): プリマキン 15mg/日 × 14 日間 H(高用量): プリマキン 30mg/日 × 14 日間	9 9	副作用を発現した症例は確認されなかった。

2.1.1.2 〇〇〇の〇〇〇資料の参考文献から選択した臨床試験論文中の有害事象
〇〇〇の〇〇〇資料の参考文献から選択した個々の公表臨床試験論文に記載されている有
害事象を以下に示す。

2.1.1.2.1 初回申請資料に用いた臨床試験論文の有害事象

プリマキンは 1952 年 1 月に承認され、その際に Winthrop-Stearns 社が FDA に提出した初回申請資料
では、健康志願者を対象に三日熱マラリア治療時のプリマキンの安全性が 4 試験で検討された。以下
に、これら 4 試験の論文の有害事象の要約を示す (表 12)。

Edgcomb らは、三日熱マラリア治療でのプリマキンの用量反応を予備的に検討した(4)。白色人種の
健康志願者を三日熱マラリアに感染させ、臨床症状の初期から、キニーネ (塩基) 1,640 mg/日投与の

2.7.4 臨床的安全性 SAR437613 - プリマキンリン酸塩

有無に関わらず、プリマキンの異なる用量（15、22.5、30、45、60、120、240 mg/日）を 14 日間投与した。

メトヘモグロビン増加（15%以上）は、プリマキン単独投与例の 20～100%にみられたが、プリマキンとキニーネの併用投与例では 20%に過ぎなかった（表 12）。

胃腸障害は非常に多く、プリマキン 15～240 mg 投与症例での軽度～重度の腹部仙痛の発現率は 0～100%であり、その重症度はプリマキンの投与量に依存的であった。他に食欲不振（3.2～33.3%）や下痢（3.2%）もみられた（表 12）。

プリマキン 120 mg 投与例の 100%（5/5 例）でみられたメトヘモグロビン血症（メトヘモグロビン 15%以上）は、プリマキン 120 mg とキニーネ（16.7%（1/6 例））又はメチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）（0%（0/1 例））との併用により軽減した。

以上のことから、プリマキンの臨床症状は投与量及び他の薬剤の併用により調節し得ることが示唆された。Edgcomb らは、病院での徹底した管理下で 1 週間を超えて安全に投与できるプリマキンの最大投与量を 240 mg/日投与とした(4)。プリマキンの高用量（120～240 mg）投与では、白血球増加症や白血球減少症がみられたが、最終投与の 7～14 日後に正常に復した。パマキンやペンタキンとは異なり、プリマキン 240 mg/日の投与では不可逆性の障害は生じなかった。さらに、化学治療指数比は、パマキン及びイソペンタキンのそれぞれ 1 及び 2 よりプリマキンは 10 と良好であった。

クロロキンは関節リウマチの抗炎症薬として使用されてきたことから、Brennecke らは、関節リウマチ又は脊椎炎の患者 38 例を対象に、プリマキン及び関連する 8-アミノキノリン系薬剤の試験を実施した(71)。これらの薬剤には、抗リウマチ活性がみられ、メトヘモグロビン血症、食欲不振、腹部苦悶、一過性の好中球減少症等の多くの臨床症状が認められた。一過性の好中球減少症が認められたため、骨髓抑制の特徴を有する疾患の患者には、プリマキンを投与すべきでないことが示唆された。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 12 - 実験的に三日熱マラリアに感染させた白色人種の健康志願者を対象にしたプリマキンの安全性を検討した臨床試験

試験及び 実施地域	症例数 ^a (年齢)	経口投与 (14日間) ^b	PQ 総投与量 (mg)	血液及びリンパ系障害				胃腸障害								
				溶血	白血球増 加症	白血球減 少症	メトヘモグロビン血症 ^b		腹部仙痛				食欲 不振	下痢	悪心	嘔吐
					白血球 >10000	白血球 <5000	%MetHb 1<-<15	%MetHb≥15	軽度	中等度	重度	忍容不可/ 重度				
				例数/全症例数 (%)												
Edgcomb ら (1950) 米国 イリノイ州 刑務所 (病院)	5	PQ:22.5 mg/日	315	—	—	—	4/5 (80)	1/5 (20)	1/5 (20)	1/5 (20)	0	0	0	0	0	—
	5	PQ 45 mg/日	630	—	—	—	—	5/5 (100)	2/5 (40)	1/5 (20)	0	0	0	0	0	—
	5 (21-43)	PQ:120 mg/日	1,680	0	1/5 (20)	0	5/5 (100)	5/5 (100)	3/5 (60)	2/5 (40)	0	0	0	0	1/5 (20)	—
	5	(PQ:15 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	210	—	—	—	4/5 (80)	1/5 (20)	0	0	0	0	1/5 (20)	0	0	—
	31	(PQ:22.5 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	315	—	—	—	27/31 (87.1)	0	3/31 (9.7)	2/31 (6.5)	0	0	1/31 (3.2)	1/31 (3.2)	0	—
	5	(PQ:30 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	420	—	—	—	5/5 (100)	0	1/5 (20)	0	0	0	0	0	0	—
	4	(PQ:60 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	840	—	—	—	4/4 (100)	0	1/4 (25)	2/4 (50)	1/4 (25)	0	0	0	0	—
	6 (22-39)	(PQ:120 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	1,680	0	0	—	5/6 (83.3)	1/6 (16.7)	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)	3/6 (50)	0	2/6 (33.3)	0	1/6 (16.7)	1/6 (16.7)
	2 (36-39)	(PQ:240 mg/日 + Q:1,640 mg/日)	3,360	1/2 (50)	1/2 (50)	—	2/2 (100)	0	0	0	1/2 (50)	1/2 (50)	0	0	0	0
	1 (24)	(PQ:240 mg/日 + MB:199 mg/日)	3,360	—	1/1 (100)	—	1/1 (100)	0	0	1/1 (100)	0	0	0	0	0	0

MB:メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）、MetHb:全ヘモグロビン値に対するメトヘモグロビン値の割合、PQ:プリマキン、Q:キニーネ（塩基）

a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

b Columbia 大学の Elderfield、Eli Lilly 社、Abbott Laboratories 社、Winthrop-Stearns 社からの PQ を 1 日 6 回に分割して毎日 2 週間投与した

c 投与終了前 5 日間の平均値

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

8-アミノキノリン系薬剤の臨床症状の増大が主として黒色人種のアフリカ系アメリカ人の感受性を有する患者又はキニーネとパマキンの併用投与で報告(72)されたので、Hockwald らは、プリマキンの単独投与又はクロロキンあるいはキニーネとの併用投与での安全性を検討した(5)。その要約を表 13 に示す。

表 13 - 実験的に三日熱マラリアに感染させた感受性を有する健康志願者を対象にしたプリマキンの安全性を検討した臨床試験の結果

試験及び 実施地域	症例数 ^a	経口投与 (14 日間)	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	血液及び リンパ系障害		臨床検査		腎及び 尿路障害
					貧血	溶血	Hb 減少	血清 ビリルビン 増加	着色尿
					例数/全症例数 (%)				
Hockwald ら (1952) 米国 イリノイ州 刑務所 (病 院)	50	PQ:30 mg/日 14 日間	420	2/50 (4)	2/50 (4)	2/50 (4)	2/50 (4)	2/50 (4)	
	25	(Q:1,640 mg/日、PQ:30 mg/日) ^b 14 日間	420	2/25 (12.5)	2/25 (12.5)	2/25 (12.5)	－ (12.5)	2/25 (12.5)	
	25	CQ:1,050 mg 2 日間 + PQ:30 mg/日 14 日間	420	0	－	0	－	－	
	10	CQ:1,050 mg 2 日間 + 300 mg/日 12 日間 + PQ:30 mg/日 14 日間	420	1/10 (10)	1/10 (10)	1/10 (10)	－ (10)	1/10 (10)	
	5 ^c	PQ:15 mg/日 14 日間	210	1/5 (20)	－	0	1/5 (20)		

CQ:クロロキン (塩基)、Hb:ヘモグロビン、PQ: プリマキン、Q:キニーネ (塩基)

a :黒色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

b : 6 回に分割して 2 週間投与した

c : 今までにプリマキン投与により貧血が発現した 5 例

黒色人種の健康志願者 110 例に三日熱マラリアを実験的に感染させ、プリマキン 30 mg を 14 日間投与した。5 例で溶血が発現し、4～7 日後にプリマキンの投与を中止した。唯一赤ワイン色の尿が発現した 1 例は、プリマキンとキニーネの併用投与例であった。これらの志願者のヘモグロビンが正常値に復した後、同一の 5 例にプリマキンの標準量である 15 mg を投与した。ヘモグロビンが 1～3%減少して貧血が緩徐に発現し、1 例で投与中止された。

全般的に、プリマキン 30 mg 投与は、感受性を有する患者では作用が強過ぎると考えられた。15 mg 投与は、感受性のある患者並びに非感受性の患者には、より安全であり、かつ適していると考えられた。キニーネとの併用により、臨床症状が 1 例で増大した可能性があるが、更なる検討が必要とされた。プリマキンとキニーネとの併用投与は、プリマキン単独投与に比べ胃腸症状や骨髓刺激 (白血球増加症) が多くなることが報告されている(6)。

Alving らは、感受性例では、1 日 1 回投与よりも週 1 回投与では有害事象の発現率が低いことを示し(42)、プリマキン 15 mg/日投与は、さらに 45 mg/週の 8 週間投与に変更された。

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

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

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

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

三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にプリマキンの異なる投与量（≤30 mg/日）を検討した Clayman ら(6)の臨床試験に加えて、健康志願者（Archambeault (7)、Binh ら(12)、Cowan ら(8)、Nasveld ら(10)、Paul ら(11)）又は三日熱マラリア患者（Pukrittayakamee ら(9)）を対象としてプリマキン単独投与時の有害事象の発現率が 6 試験で検討された。

これらの報告は、健康志願者を対象にした臨床試験 1 試験(8)、健康志願者を対象とした薬物動態試験 1 試験(12)、三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの異なる投与量を比較した有効性試験 1 試験 (9)、健康志願者を対象にプリマキンと tafenoquine(10)あるいはプラセボやアトバコン・プログアニル (11)と比較した予防試験 2 試験、帰国者予防（Terminal Prophylaxis）の 1 試験(7)によるものである。多くの試験で、プリマキンは食事と共に投与された(7)(12)(10)(11)(9)。

2.1.1.2.2.1.1 血液及びリンパ系障害並びに関連する臨床検査所見

血液及びリンパ系障害に関連する有害事象が 4 試験(7)(6)(8) (9) で報告された（表 14）。

表 14 - 三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象にしたプリマキン単独投与（最大 30 mg/日、最長 14 日間）時の血液及びリンパ系障害並びに関連する臨床検査所見の発現率

試験及び実施地域	試験デザイン	症例数 (年齢)	HV/P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間 (日)	投与中止	血液及びリンパ系障害		血液検査		
								白血球増加症	メトヘモグロビン血症	Hct 中央値 減少 (%)	Hb 減少 1.1~2%	MetHb ^a (%)
								例数/全症例 (%)				
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州刑務所	EC ^b	10	P	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14	0	—	あり	—	1/10 (10)	6.1±1.7
		16		PQ:22.5 mg/日 14 日間	315			1/16 (6.3)	あり	—	—	10.2±3.6
		24		PQ:30 mg/日 14 日間	420			2/24 (8.3)	あり	—	—	11.2±3.6
		31	HV	PQ:30 mg/日 14 日間	420			4/31 (12.9)	あり	—	8/31 (25.8)	7.9±3.1
		12	P	PM:31.5 mg/日 14 日間	0	0		8/12 (66.7)	あり	—	1/12 (8.3)	4.4±3.7
Archambault ら (1954) 韓国/米国	OL	415,340	HV	PQ:15 mg/日 14 日間 ^c 食事	210 ^g	14 ^g	1 ^d	—	あり (2 例) +数例の軽度～中等度のチアノーゼ ^g	—		
Cowan ら (1964) 英国	OL	59	HV	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14	0	—	なし	—	—	0.4 ^e g/dL (0-0.7)
Pukrittayakamee ら (2010) ^f タイ	R	43 (25±10) 42 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7 日間、食事との投与を推奨 PQ:60 mg/日 7 日間、食事との投与を推奨	210 420	7	0	—	—	-8.8 (-2.2~-33.3)	—	—

EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:メトヘモグロビン、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PQ:プリマキン、R:無作為化試験

a 全ヘモグロビンに対するメトヘモグロビンの割合（正常値 1~2%）

b 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

c 全ての投与期間を完了した健康志願者は 80%、13 日間は 5%、12 日間は 6%、11 日間は 5%、10 日間以下は 4%

d 投与に関連した蕁麻疹による投与中止

e 最大値（正常値は 0.3 g/dL 以下）

f タイ政府の医薬品組織からのプリマキン

g 溶血性貧血が 1 例発現、投与中止はされていない

正常な血中メトヘモグロビンは全ヘモグロビンの 1~2%であり、一般的には、全ヘモグロビンの 10%未満ではメトヘモグロビン血症の臨床徴候はみられない。Clayman ら(6)は、プリマキン 15、22.5、30 mg の投与例で、メトヘモグロビンがプリマキンの用量に依存して増加した(それぞれ 6.1%、10.2%、11.2%)と報告している。プリマキン 30 mg を投与した健康志願者のメトヘモグロビン（7.9%）は、同一量を

投与した患者（11.2%）よりも低かったが、パマキン 31.5 mg を投与した患者（4.4%）よりも高い傾向にあった。チアノーゼのようなメトヘモグロビン血症の臨床徴候を示した患者はいなかった（表 14）。

また、Cowan らの臨床試験で、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した健康志願者 59 例のメトヘモグロビンの最大値は 0.4 g/dL であり、正常範囲（0.3 g/dL 以下）に近似していた(8)。プリマキンの帰国者予防の集団投与（415,340 例）では、プリマキン 15 mg を投与した健康志願者 2 例でメトヘモグロビン血症が発現し、プリマキンの投与中止を必要としない軽度～中等度のチアノーゼが報告された(7)。さらに、溶血性貧血が健康志願者 1 例（G6PD 欠損症は不明）で発現した。

Clayman らの試験では、ヘモグロビンの 1.1～2%減少が、プリマキン 15 mg 投与例で 10%（1/10 例）、プリマキン 30 mg 投与例で 25.8%（8/31 例）みられ、一方、パマキン 31.5 mg 投与例では 8.3%（1/12 例）であったことを示した(6)。

プリマキン 30 mg 又は 60 mg を投与した三日熱マラリア患者でのヘマトクリットの減少が比較試験 1 試験で報告された(9)。全例のヘマトクリットの基準値の平均値（36.3%）は、2～7 日目に有意に減少し（ $p < 0.001$ ）、14 日目に基準値（36.2%、 $p = 0.07$ ）に復し、28 日目には基準値よりも有意に増加した（40.5%、 $p = 0.001$ ）。全般的なヘマトクリットの減少の中央値は 8.8%（範囲：2.2～33.3%）であった。ヘマトクリットの 30%を超える減少は 2 例（6 日目又は 7 日目）で、各群で各 1 例であった。症状のある症例はなく、輸血を要した症例もいなかった。

Clayman ら(6)は、白血球増加症がプリマキン 22.5 mg 投与例の 6.3%（1/16 例）に、30 mg を投与した患者及び健康志願者の各々 8.3%（2/24 例）及び 12.9%（4/31 例）にみられたが、パマキン 31.5 mg 投与例では 66.7%（8/12 例）にみられたので、プリマキンによる軽度の骨髄刺激誘発の可能性を報告している。

2.1.1.2.2.1.2 胃腸障害

プリマキンの 30 mg/日以下の投与量で胃腸障害に関する有害事象が報告された臨床試験は表 15 に示した 4 試験(12) (6)(10)(11)であった。

Clayman ら(6)は、プリマキンの安全性に関する最初の試験で食事と共にプリマキンを投与すると心窩部苦悶を含む一般的な腹痛が、高用量を投与した患者でさえも軽減され得ると報告している。さらに、プリマキンを単回投与としても又は数回に分割投与としても、副作用には影響を与えなかった。軽度～中等度の腹部仙痛がプリマキン単独投与した患者あるいは健康志願者の 4.2～9.7%で発現したが、パマキンでは 8.3%であった。プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した患者での胃腸障害発現の報告はなかった。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 15 - 臨床用量のプリマキンを単独投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者で発現した胃腸障害、一般・全身障害、神経系障害、神経学的障害、呼吸器障害、皮膚障害の発現率

試験及び実施地域	試験デザイン	症例数 (年齢)	HV/P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	胃腸障害					一般・全 身障害	神経系・ 神経学的障害	呼吸器障害	皮膚 障害	
								腹部仙痛	食欲不振	下痢	悪心	嘔吐	疲労	浮動性 めまい	頭痛	咳嗽	発疹 蕁麻疹
								例数/全症例数 (%)									
Clayman ら (1952) 白人人種、 米国イリノイ州	EC ^a	10	P	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		16		PQ:22.5 mg/日 14 日間	315			1/16 (6.3)	-	-	-	-					
		24		PQ:30 mg/日 14 日間	420			1/24 (4.2)	-	-	-	-					
		31	HV	PQ:30 mg/日 14 日間	420	0		3/31 (9.7)	-	-	-	-	-	-		-	-
		12	P	PM:31.5 mg/日	0			1/12 (8.3)	-	-	-	-	-	-		-	-
Archambeault ら (1954) 韓国/米国	OL	415,340	HV	PQ:15 mg/日、 14 日間	210	14	1 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Nasveld ら (2002) PNG オーストラ リア	OL	214	HV	(PQ:22.5 mg)/日 14 日間 食事との投与を 推奨	315	14	0	9/214 (4.2)	-	2/214 (0.9)	30/214 (14.0)	2/214 (0.9)	10/214 (4.7)	-	5/214 (2.3)	-	-
		378		(TQ:400 mg)/日 3 日間 食事との投与を 推奨	0	0		44/378 (11.6)	-	41/378 (10.8)	107/378 (28.3)	15/378 (4)	15/378 (4)	-	21/378 (5.6)		

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	胃腸障害					一般・全 身障害	神経系・ 神経学的障害		呼吸器障害	皮膚 障害			
								腹部仙痛	食欲不振	下痢	悪心	嘔吐		疲労	浮動性 めまい		頭痛	咳嗽	発疹	蕁 麻疹
例数/全症例数 (%)																				
<i>Paul</i> ら (2003) ^c カナダ	db, CO	28 (18-52)	HV	プラセボ 7日間 アトパコン・プ ログアニル： 250・100 mg/日 7日間 PQ:30 mg/日 7日間、食事と の投与を推奨	0 0 210	0 0 7	1 ^d 0 0	(3.6- 21.4)	(0-3.6)	(7.1- 21.4)	(3.6- 10.7)	0	-	(0-3.6)	(0- 17.9)	(3.6- 10.7)	-			
								(0-39.3)	(0- 10.7)	(0-25.0)	(0-21.4)	(3.6- 7.1)		(0- 10.7)	(10.7- 25.0)	(14.3- 21.4)				
								(3.6- 17.9)	(3.6- 17.9)	(7.1- 21.4)	(3.6- 10.7)	(0-7.1)		(3.6- 10.7)	(7.1- 32.1)	(14.3- 17.9)				
<i>Binh</i> ら (2009) ^e ベトナム	OL	34	HV	PQ:30 mg/日 14日間、食事と の投与を推奨	420	14	0	5/34 (14.7)	-	3/34 (8.8)	-	-	-	-	-	-	3/34 (8.8)	-		
<i>Pukrittayakamee</i> ら (2010) ^f タイ	R	43 (25±10) 42 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7日間、食事と の投与を推奨 PQ:60 mg/日 7日間、食事と の投与を推奨	210	7	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3/85 (3.5)	- -		
								1 ^g /42 (2.4)	-	-	-	-								

A:食欲不振、AC:腹部仙痛又は腹痛、CO:クロスオーバー試験、db:二重盲検試験、D:下痢、EC:実験的、HV:健康志願者、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PNG:パプアニューギニア、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、TQ:tafenoquine、V:嘔吐

a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

b 投与に関連した蕁麻疹による投与中止

c 4 週間で記録された有害事象の発現率の範囲

d 投与と関連性のない腕骨折

e ベトナム、ダナン市、Danapha 社からのプリマキン

f タイ政府の医薬品組織からのプリマキン

g 持続性の腹痛

Nasveld ら(10)の予防試験及び Binh ら(12)の薬物動態試験では、胃腸障害を軽減させるために食事とのプリマキン投与が推奨され、プリマキン 22.5 mg 又は 30 mg を投与された健康志願者での腹部仙痛の発現率は、それぞれ 4.2%及び 14.7%であった(表 15)。

腹部仙痛は、Paul らのプラセボを対照としたクロスオーバー法による予防試験では、プリマキン 30 mg/ 日を投与した健康志願者での発現率 (3.6~17.9%) は、プラセボの発現率 (3.6~21.4%) と同様であった(11)。tafenoquine での発現率は 11.6%、プリマキンで 4.2%であり(10)、アトバコン・プログアニルで 0~39.3%、プリマキンで 3.6~17.9%であり(11)、これらの薬剤での発現率はプリマキンよりも高かった(表 15)。

下痢は、健康志願者にプリマキンを投与した 3 試験(12)(10)(11)で報告され、その発現率は 0.9~21.4%であった(表 15)。Nasveld らの試験(10)では、プリマキンの発現率 (0.9%) は、tafenoquine (10.8%) より低く、Paul らの試験(11)では、プリマキンの発現率は 7.1~21.4%であり、アトバコン・プログアニルで 0~25%、プラセボで 7.1~21.4%と同様であった。

悪心が、健康志願者にプリマキンを投与した Nasveld ら及び Paul らの 2 試験(10)(11) 報告された(表 15)。Nasveld らの試験では、プリマキンの発現率 (14%) は、tafenoquine を投与した健康志願者 (28.3%) よりも低く、Paul らの試験では、プリマキンで 3.6~10.7%、アトバコン・プログアニルで 0~21.4%、プラセボで 3.6~10.7%であり同様であった。

嘔吐は、健康志願者にプリマキンを投与した Nasveld らの試験(10)では、プリマキンの発現率 (0.9%) は、tafenoquine (4%) よりも低く、Paul らの試験(11)では、プリマキン 0~7.1%、アトバコン・プログアニル 3.6~7.1%と同様であり、プラセボ (0%) との間に有意な差はなかった(表 15)。

食欲不振の発現率は、プリマキンを健康志願者に投与した Paul らの試験で、プリマキン 3.6~17.9%、プラセボ 0~3.6%又はアトバコン・プログアニル 0~10.7%であった(11)。

2.1.1.2.2.1.3 一般・全身障害 [疲労 (Fatigue) / 疲労 (Tiredness) / 脱力 / 嗜眠]

疲労が、プリマキンを投与した Nasveld らの試験(10)で報告され、プリマキンの発現率 (4.7%) は tafenoquine (4%) と同様であった(表 15)。

2.1.1.2.2.1.4 神経系障害及び神経学的障害

頭痛が、プリマキンを健康志願者に単独投与した 2 試験で報告された(表 15)。Nasveld らの試験(10)では、プリマキンでの発現率 (2.3%) は、tafenoquine (5.6%) よりやや低かったが、Paul らの試験(11)では、プリマキンでの発現率 (7.1 ~32.1%) は、アトバコン・プログアニル (10.7~25%) 又はプラセボ (0~17.9%) よりも高かった。

浮動性めまいが、Paulらの試験(11)でみられ、プリマキンを投与した健康志願者の発現率(3.6～10.7%)は、アトバコン・プログアニルの発現率(0～10.7%)と同様であったが、プラセボ(0～3.6%)より高かった(表 15)。

2.1.1.2.2.1.5 呼吸器障害

咳嗽が、Paulらの試験(11)で報告された。プリマキンを投与した健康志願者での発現率(14.3～17.9%)は、アトバコン・プログアニルの発現率(14.3～21.4%)と同様で、プラセボの発現率(3.6～10.7%)より高かった(表 15)。

2.1.1.2.2.1.6 皮膚障害

一過性の発疹が、薬物動態試験及び有効性を評価した試験(Binhら(12)及びPukrittayakameeら(73))で、プリマキンを投与した健康志願者又は三日熱マラリア患者のそれぞれ8.8及び3.5%で発現した(表 15)。

プリマキンによる重度の蕁麻疹が、プリマキンの帰国者予防の集団投与(415,340例: Archambeault(7))で、健康志願者1例にみられ投与が中止された。この症例では、プリマキンの投与中止により消失し、投与再開により再発現した(表 15)。

2.1.1.2.2.1.7 結論／考察

プリマキンの単独投与では、臨床試験7試験でプリマキン15～30 mg/日が415,799例に単独投与された。これらの7試験で報告された有害事象の発現率は、広範囲にばらついていた。プリマキン15～30 mg/日を7～14日間投与した健康志願者又は三日熱マラリア患者でよくみられた有害事象は以下の通りであった(なお、各有害事象の正確な例数が不明の場合には、特定の有害事象の例数を発現率から算定したため、以下の下線部の数字は推定値である)。

- 胃腸障害：腹痛(19例)、食欲不振(5例)、悪心(33例)、下痢(11例)、嘔吐(4例)
- 血液及びリンパ系障害：軽微なヘモグロビン減少(9例)、白血球増加症(7例)、溶血性貧血(1例)、メトヘモグロビン血症/チアノーゼ(少数)
- 神経系障害及び神経学的障害：頭痛(14例)、浮動性めまい／回転性めまい(3例)
- 呼吸器系障害：咳嗽(5例)
- 皮膚障害：発疹(6例)、蕁麻疹(1例)
- 一般・全身障害：脱力(10例)

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

プリマキンが投与された健康志願者での頭痛（7.1～32.1%）はプラセボ（0～17.9%）よりも多い傾向があり、浮動性めまいもプリマキン（3.6～10.7%）でプラセボ（0～3.6%）よりも多い傾向があった(11)。

プリマキンを単独投与した健康志願者及び三日熱マラリア患者では、軽度の血液障害もみられた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少は、臨床症状を伴わなかった(6)(9)。メトヘモグロビンの増加はプリマキンの用量依存的にみえるが、最高でも 10%近傍であり、メトヘモグロビン血症の臨床的な徴候はみられなかった(6)。また、Cowan らは、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した健康志願者 59 例では、メトヘモグロビンの最大値は、正常値に近似していたと報告した(8)。韓国から帰還する間にプリマキン 15 mg が投与された米国兵士 415,340 例のうちメトヘモグロビン血症が 2 例でみられ、プリマキンによるチアノーゼ（軽度～中等度）が数例で報告されたが、これらの症例では投与中止を必要としなかった(7)。本試験では、溶血性貧血による投与中止例が 1 例報告されたが、当該症例の G6PD の状態は不明であった。プリマキン 30 mg/日を 14 日間投与した三日熱マラリア患者の 8.3% (2/24 例) 及び健康志願者の 12.9% (4/31 例) で白血球増加症が発現したことから、プリマキンは軽度の骨髄刺激を誘発する可能性が示唆された(6)。

胃腸障害は、食欲不振の発現率がプリマキン 3.6～17.9%、プラセボ 0～3.6%、嘔吐の発現率がプリマキン 0～7.1%、プラセボ 0%であり、プラセボよりもプリマキンで高頻度に生じた(11)が、食事とプリマキンを投与することにより腹部症状が軽減することが確認されている(6)。

呼吸器障害は、咳嗽の発現率が健康志願者で報告され、プラセボ（3.6～10.7%）よりもプリマキン（14.3～17.9%）でやや高かった(11)。

皮膚障害は、一過性の発疹が、健康志願者（3.5%）及び三日熱マラリア患者（8.8%）で報告された(74)(9)。

また、健康な女性志願者と男性志願者で発現した有害事象に大きな違いはなかった(74)(75)。

プリマキンが投与された健康志願者での有害事象は、tafenoquine に比べより軽度の傾向がみられた(10)。プリマキンが投与された三日熱マラリア患者での有害事象は、プリマキンの白血球増加症の発現率（6.3～12.9%）は、パマキン（66.7%）よりも低く、プリマキンのメトヘモグロビンの平均値（6.1～11.2%）は、パマキン（4.4%）よりも高かった(6)。

健康志願者でのプリマキンの有害事象は、アトバコン・プログアニル（マラロン®）よりも腹痛が少なかったことを除き、この両薬剤の有害事象は類似していた(11)。

以上のことから、ここで示した 7 試験（415,799 例）及びプリマキンが投与された 5,327 例の別試験 7 試験(76)(77)(78)(79)(80)でも報告されたように、プリマキンの臨床用量（15～30 mg）の単独投与での忍容性は良好であり、特定の有害事象の報告もなく、特定の臨床所見も認めなかった。

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

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

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

三日熱マラリアの PART 療法又は根治治療では、プリマキンの有効性を増強させるために、今までに、クロロキンとプリマキンの併用投与又はクロロキンが前投与されてきた。

三日熱マラリア患者及び健康志願者を対象にクロロキン併用下（0 日目）に様々なプリマキンの投与量（最大 30 mg/日）を検討した Clayman ら(6)の臨床試験に加えて、プロスペクティブな臨床試験 8 試験（Buchachart ら(15)、Coatney ら(17)、Duarte ら(19)、Dunne ら(70)、Jones ら(13)、Krudsood ら(20)、Luxemburger ら(14)、Walsh ら(16)）、レトロスペクティブな臨床試験 1 試験（Arias ら(18)）、薬物動態 1 試験（Greaves ら(21)）、症例報告 1 件（Schlossberg(22)）から有害事象が報告された。

これらの臨床試験では、Greaves ら(21)は健康志願者を対象とし、Arias ら(18)、Buchachart ら(60)、Coatney ら(17)、Duarte ら(19)、Dunne ら(70)、Jones ら(13)、Krudsood ら(20)、Luxemburger ら(14)、Walsh ら(16)は三日熱マラリア患者を対象とした。また、Schlossberg (22)の症例報告の対象も三日熱マラリア患者であった。

これらの臨床試験及び症例報告から、クロロキンとプリマキンを併用投与(21) (13)あるいはクロロキン前投与後にプリマキンを投与した際の有害事象が示された。

クロロキンと 8-アミノキノリン系薬剤（キノサイド(17)、tafenoquine(16)、bulaquine(20)）投与と比較して、クロロキンとプリマキン投与による安全性及び忍容性が臨床試験 3 試験で検討された。

なお、「標準治療」又は「標準投与」とは、クロロキン 1,500 mg（又は 25 mg/kg）の 3 日間投与に続くプリマキン 15 mg/日の 14 日間投与を意味する。

2.1.1.2.2.2.1 血液・リンパ系障害に関連する臨床検査所見

血液・リンパ系障害に関連する臨床検査所見が 6 試験(15)(6)(21)(13)(14)(16)で報告された。これらの有害事象の要約を表 16 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 16 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での血液・リンパ系障害に関する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	血液及びリンパ系障害				血液検査		
								貧血	白血球 増加症	メトヘモ グロビン 血症	チアノ ーゼ ^a	Hct 減少 (%)	Hb 減少 1%超	MetHb ^b (%)
								例数/全症例数 (%)						
Clayman ら (1952) 白色人種、 米国 IL 州	EC ^c	50	P	PQ:15、22.5、30 mg/日 14 日間	210-420	14	0	—	3/50 (6.0)	あり	—	—	1/50 (2.0)	15 mg:6.1±1.7 22.5 mg:10.2±3.6 30 mg:11.2±3.6
		24		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	210			—	1/24 (4.2)	あり	—	—	0/24 (0)	7.8±2.4
		28		PQ:30 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	420			—	—	あり	—	—	1/28 (3.6)	7.9±4.0
		123	HV	PQ:30 mg/日 14 日間+CQ:1,000 mg (1 日目)	420	14	0	—	2/123 (1.6)	あり	—	—	23/123 (18.7)	7.4±3.0
Jones ら (1953) 米国	ローテ ーション 用量 反応	334	P	CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—
		157 (感受性 9 例) ^d		PQ:10 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間)	140	14		—	—	あり	(0.5)	—	—	1.4 ^e g/dL
		182 (感受性 8 例) ^d		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	210			—	—	あり	(2)	—	—	—
		131 (感受性 14 例) ^d		PQ:20 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	280			—	—	あり	(6)	—	—	—
		41		PQ:30 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	420			—	—	あり	(20)	—	—	8-14 (n=8)
Luxemburger ら (1999) タイ	OL	46	P ^f	CQ:1,500 mg (3 日間で)	0	0	0	0	—	—	—	-0.3 ^h	—	—
		34		PQ:15 mg/日 14 日間+CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	210	14		4/34 (11.8) ^h	—	—	—	-3 ^h	—	—
Buchachart ら (2001) タイ	OL	342 (25±9)	P	CQ:25 mg/kg (3 日間) PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14	0	—	—	—	—	-1.2±14.4 (-34.7~-86.7) ⁱ	—	—

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間(日)	投与 中止	血液及びリンパ系障害				血液検査		
								貧血	白血球 増加症	メトヘモ グロビン 血症	チアノ ーゼ ^a	Hct 減少 (%)	Hb 減少 1%超	MetHb ^b (%)
								例数/全症例数 (%)						
Walsh ら (2004) ^j タイ	R, OL	13 (18-30)	P	CQ:1,500 mg (3日間で投与)	0	0	0	-	-	なし	-	-	-	≤1
		12 (18-37)		CQ:1,500 mg (3日間で投与) PQ:15 mg/日 14日間 + 食事	210 ST	14		-	-	あり	-	-	-	3.3 ^k
		55 (18-53)		CQ:1,500 mg (3日間で投与) TQ:300~600 mg 1~7日間	0	0		-	-	あり	-	-	-	12 ^k

CQ:クロロキン、EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:全ヘモグロビン値に対するメトヘモグロビン値の割合、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、ST:標準投与、TQ:tafenoquine

a チアノーゼの症状は一般にメトヘモグロビン濃度が全ヘモグロビンの 10%か 1.5 g/dL を超えると発現する

b メトヘモグロビン値は全ヘモグロビン値に対する割合

c 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

d G6PD 欠損症の患者のデータは表 28 を参照

e チアノーゼが認められた健康志願者での値

f 初めての再発例

g p = 0.03

h ヘマトクリットの最大減少値 (p = 0.01)

i 342 例中輸血を要した 3 例の 7 日目のヘマトクリットの平均値

j 米国 Sterling Winthrop Company 社のプリマキン

k 最大値

Clayman ら(6)は、ヘモグロビン減少(>1%)の発現率は、プリマキン 30 mg/日並びにクロロキン 1,000 mg を投与した三日熱マラリア患者 (3.6% (1/28 例)) で健康志願者 (18.7% (23/123 例)) よりも低く、クロロキンとプリマキン 15 mg/日を投与した三日熱マラリア患者では発現しなかったことを示した (表 16)。

タイ人の三日熱マラリア患者を対象にクロロキン並びにプリマキンが標準投与した臨床試験 1 試験 (14)で中等度の貧血が報告され、貧血は、クロロキン及びプリマキンの標準投与 (11.8% (4/34 例)) でクロロキン単独投与 (0% (0/46 例)) よりも有意に多く ($p=0.03$)、また、ヘマトクリット減少 (平均値) は、クロロキン及びプリマキンの標準投与 (3%) でクロロキン単独投与 (0.3%) よりも有意に大きい ($p=0.01$) と報告された (表 16)。

Buchachart らにより、プリマキン及びクロロキンが標準投与された G6PD が正常な三日熱マラリア患者 342 例で 7 日目に $-1.2 \pm 14.4\%$ のヘマトクリットの減少 (平均値) が示され (表 16)、これらのうち 3 例で輸血を要したことが報告された(15)。

Jones ら(13)は、三日熱マラリア患者 511 例にプリマキン 10~30 mg を投与した臨床試験で、クロロキンとプリマキン (20 mg) を投与した黒色人種の「感受性」の患者 1 例で、中等度の溶血が発現したと報告した (2.1.1.2.2.7.2項を参照)。クロロキンとプリマキンの 30 mg 投与では、メトヘモグロビンが全ヘモグロビンの 8~14%に達したメトヘモグロビン血症も認められた。また、クロロキン及びプリマキン 10、15、20、30 mg/日投与の 0.5%、2%、6%、20%でチアノーゼがそれぞれ発現し、メトヘモグロビン血症によるチアノーゼの発現はプリマキンの用量に依存的であった (表 16)。メトヘモグロビン血症は一過性であり、チアノーゼはすべての症例で投与終了後速やかに消失した。また、これらの有害事象は、患者の通常の活動を妨げるほど重度のものではなかった。

Greaves らの薬物動態試験(21)でも、健康志願者 30 例にクロロキン 450 mg、3 日間とプリマキン 15 mg/日、14 日間の併用投与により、一過性の血中メトヘモグロビンの増加がみられ、平均値は 7 日目で 0.4 ± 0.2 g/dL (0~0.8 g/dL)、15 日目で 0.6 ± 0.3 g/dL (0.1~1.5 g/dL) であった。

Walsh らの三日熱マラリア患者を対象とした臨床試験(16)でも、メトヘモグロビンの増加がみられた。クロロキン並びにプリマキンの標準投与ではメトヘモグロビンの最大値は全ヘモグロビン値の 3.3% (12 例) であり、クロロキン及び tafenoquine の投与では 12% (55 例) とより高く、クロロキンの投与では正常の範囲内であった (1%以下) (表 16)。

Clayman らによれば、クロロキン (1,000 mg) 及びプリマキン 30 mg を投与した三日熱マラリア患者及び健康志願者の血中メトヘモグロビンは、それぞれ $7.9 \pm 4.0\%$ 及び $7.4 \pm 3.0\%$ であり、プリマキン 30 mg の単独投与 ($11.2 \pm 3.6\%$) よりも低かった(6)。

白血球増加症は、クロロキン 1,000 mg (0 日目) とプリマキン 15~30 mg を 14 日間投与した三日熱マラリア患者及び健康志願者で、それぞれ (4.2% (1/24 例)) 及び (1.6% (2/123 例)) であり小さかった (表 16) (6)。

2.1.1.2.2.2 胃腸障害

胃腸障害に関連する有害事象を表 17 に示す。

表 17 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での胃腸障害に関する有害事象の発現率

試験及び実施地域	試験デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投 与 中 止	胃腸障害				
								AC	A	D	N	V
								例数/全症例数 (%)				
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州	EC ^a	50	P	PQ:15、22.5、30 mg/日 14 日間	210-420	14	0	2/50 (4.0)	-	-	-	-
		24		PQ:15 mg/日 14 日間 +CQ:1,000 mg (1 日目)	210			-	-	-	-	-
		28		PQ:30 mg/日 14 日間 +CQ:1,000 mg (1 日目)	420			2/28 (7.1)	-	-	-	-
		123	HV	PQ:30 mg/日 14 日間 +CQ:1,000 mg (1 日目)	420			13/123 (10.6)	-	-	-	-
Jones ら (1953) 米国	ローテーション 用量 反応	334	P	CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	0	0	0		-	-	-	-
		157 (感受性 9 例)		PQ:10 mg/日 14 日間 +CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	140	14		0	-	-	-	-
		182 (感受性 8 例)		PQ:15 mg/日 14 日間 +CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	210			(4)	-	-	-	-
		131 (感受性 14 例)		PQ:20 mg/日 14 日間 +CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	280			(7)	-	-	-	-
		41		PQ:30 mg/日 14 日間 +CQ:15,00 mg (3 日間で投与)	420			(24)	-	-	-	-
Coatney ら (1962) 米国	R	10	P	CQ:600 mg (1 日目) 前投与+ PQ:15 mg/日 14 日間	210	14	0	2/10 (20.0)	-	-	-	-
		8		CQ:600 mg (1 日目) 前投与+ QC:15 mg/日 14 日間	0	0		5/8 (62.5)	-	-	-	-
Arias ら (1989) コロンビア	レトロ スペク ティブ	11	P	CQ 又は AQ:500 mg/日 3 日間 PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14	0	2/11 (18.2)	-	-	-	-
Duarte ら (2001) ブラジル	OL	50	P	CQ:25 mg/kg (3 日間で投与) PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14	0	-	-	-	-	8/50 (16.0)
Walsh ら (2004) ^b タイ	R, OL	13 (18-30)	P	CQ:1,500 mg (3 日間で投与)	0	0	0	(胃腸障害 : 50.0)				
		12 (18-37)		CQ:1,500 mg (3 日間で投与) PQ:15 mg/日 14 日間+食事	210 ST	14		0	0	1/12 (8.3)	0	0
		55 (18-53)		CQ:1,500 mg (3 日間で投与) TQ:300~600 mg 1~7 日間+食事	0	0		4/55 (7.3)	1/55 (1.8)	5/55 (9.1)	5/55 (9.1)	1/55 (1.8)

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

Dunne ら (2005) インド	R, db	97 (32±12) 102 (30±12)	P	AZ:1,000 mg/日 3日間 PQ ^c :15 mg/日 14日間 CQ:1,500 mg (3日間で投与) PQ ^c :15 mg/日 14日間	210	14	0	-	-	-	0	0
							2 ^d /102	-	-	-	5/102 (4.9)	8/102 (7.8)
Krudsood ら (2006) タイ	R, OL	71 (25±7) 70 (27±8)	P	CQ:30 mg/kg (3日間) PQ:30 mg/日 7日間 CQ:30 mg/kg (3日間) BQ:25 mg/日 7日間	210	7	0	1/71 (1.4)	-	-	5/71 (7.0)	2/71 (2.8)
					0	0		0	-	-	3/70 (4.3)	0

A:食欲不振、AC:腹部仙痛又は腹痛、AQ:アモジアキン、ARTEM/LM: アーテメーター・ルメファントリン、AZ:アジスロマイシン、BQ:bulaquine、CQ:クロロキン、db:二重盲検試験、D:下痢、EC:実験的、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、QC:キノサイド、R:無作為化試験、ST:標準投与、TQ:tafenoquine、V:嘔吐

a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた

b 米国 Sterling Winthrop Company 社のプリマキン

c 7～20 日目に PQ を投与

d 皮膚疾患による投与中止

全般的に、心窩部苦悶を含む腹痛は、クロロキン及びプリマキンが投与された三日熱マラリア患者あるいは健康志願者の 24%以下にみられた。Clayman ら(6)のプリマキンの安全性を検討した最初の試験では、プリマキン 15～30 mg/日をクロロキン 1,000 mg と共に投与した患者及び健康志願者のそれぞれ 0～7.1%及び 10.6%に軽度～中等度の腹部仙痛が発現した(表 17)。クロロキン及びプリマキンを投与したタイ人の三日熱マラリア患者での腹痛は少なかった(1.4%)が、クロロキン及び bulaquine 投与では腹痛は全く発現しなかった(20)(表 17)。

Walsh らの臨床試験(16)では、クロロキン及びプリマキンを食事と標準投与したタイ人の三日熱マラリア患者(12 例)では腹痛の発現はなかったが、クロロキン及び tafenoquine を食事と投与した患者の 7.3% (4/55 例)で腹痛が発現した(表 17)。

Arias らのレトロスペクティブな試験(18)では、クロロキン(又はアモジアキン) 500 mg/日を 3日間投与し、次いでプリマキン 15 mg/日を 14 日間投与したコロンビア人患者の 18.2% (2/11 例)で腹痛がみられた(表 17)。

Coatney らの比較試験(17)によれば、軽度の腹痛の発現率は、クロロキン 600 mg 及びプリマキン 15 mg/日の 14 日間投与(20% (2/10 例))でクロロキン及びキノサイドの投与(62.5% (5/8 例))よりも低かった(表 17)。

Jones ら(13)は、食事なしでクロロキン及びプリマキン(511 例)を投与した患者の最大 24%に軽度の腹痛がみられたが、クロロキン単独投与(334 例)ではみられなかったと報告している(表 17)。

Walsh らの試験(16)では、食欲不振はクロロキン及びプリマキンが標準投与されたタイ人の三日熱マラリア患者(12 例)ではみられなかったが、クロロキン及び tafenoquine 投与の 1.8% (1/55 例)にみられた(表 17)。

Schlossberg により、プリマキン 15 mg (クロロキン及びプリマキンの標準投与)の 2 回目の投与後に重度の食欲不振 1 例が報告された(22)。

クロロキン及びプリマキンが標準投与された患者で、下痢が 1 試験で報告(16)され、その発現率(8.3% (1/12 例))は、クロロキン及び tafenoquine の発現率(9.1% (5/55 例))と同様であった(表 17)。

悪心は、クロロキン及びプリマキンが投与された患者の 7%以下で発現し(20)、その発現率（7%（5/71 例））は、クロロキンと bulaquine の投与（4.3%（3/70 例））よりやや高かった（表 17）。しかし、Walsh らの試験(16)では、クロロキン及びプリマキンを標準投与（12 例）したタイ人三日熱マラリア患者での悪心の発現はなかったが、クロロキン及び tafenoquine 投与では 9.1%（5/55 例）の患者に悪心が発現した（表 17）。

全般的に、嘔吐は、クロロキン及びプリマキンが投与された患者の 16%以下で発現した(19)(70)(20)（表 17）。タイ人三日熱マラリア患者を対象とした Krudsood らの臨床試験(20)では、嘔吐の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与（2.8%（2/71 例））でもクロロキン及び bulaquine の投与（0%（0/70 例））でも、非常に低かった（表 17）。Dunne らの臨床試験(19)では、クロロキン及びプリマキンを投与したインド人三日熱マラリア患者での嘔吐の発現率（7.8%（8/102 例））はより高かったが、アジスロマイシン及びプリマキンの投与では嘔吐（0%（0/97 例））の発現はなかった。ブラジル人患者を対象にクロロキン及びプリマキンを標準投与した Duarte らの臨床試験(19)では、嘔吐の発現率（16%（8/50 例））が最も高かった。タイ人の三日熱マラリア患者を対象にした Walsh らの臨床試験(16)では、クロロキン及びプリマキンの標準投与（12 例）での嘔吐の発現はなかったが、クロロキン及び tafenoquine の投与で 1.8%（1/55 例）に嘔吐が発現した（表 17）。

2.1.1.2.2.2.3 一般・全身障害〔疲労（Fatigue）／疲労（Tiredness）／脱力〕

一般・全身障害に関連する有害事象を表 18 に示す。クロロキン及びプリマキンが標準投与されたタイ人三日熱マラリア患者での脱力（66.7%（8/12 例））は、クロロキン及び tafenoquine が投与された患者（40%（22/55 例））よりも高頻度にみられた(16)。

2.1.1.2.2.2.4 筋骨格障害

インド人三日熱マラリア患者を対象に、筋骨格障害に関連する有害事象を報告した 1 試験(70)では、クロロキン及びプリマキンが標準投与された患者での発現はなかったが、アジスロマイシン及びプリマキンが投与された患者の 2%（2/97 例）で発現した（表 18）。

2.1.1.2.2.2.5 神経系障害及び神経学的障害

神経系障害及び神経学的障害に関連する有害事象を表 18 に示す。

全般的に、頭痛は、クロロキン及びプリマキンが投与された健康志願者の 33.3%以下にみられた。Dunne らの臨床試験(70)では、頭痛がクロロキン及びプリマキンが投与された 102 例中 1 例（1%）のみでみられ、アジスロマイシン及びプリマキン（97 例）の投与ではみられなかった。Krudsood らの臨床試験(20)では、タイ人三日熱マラリア患者の頭痛の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与（5.6%（4/71 例））かクロロキン及び bulaquine 投与（4.3%（3/70 例））かを問わず低かった。しかしながら、Walsh らの臨床試験(16)では、頭痛の発現率が高く、タイ人三日熱マラリア患者での発現率は、クロロキン及びプリマキンが標準投与された患者では 33.3%（4/12 例）、クロロキン及び tafenoquine が投与

された患者では 18.2% (10/55 例) であり、クロロキンを投与した患者では全例 (100% (13/13 例)) で頭痛が発現した。

Krudsood らの臨床試験(20)では、浮動性めまいの発現率は、クロロキン及びプリマキン (30 mg) を投与した患者 (8.5% (6/71 例)) で、クロロキン及び bulaquine を投与した患者 (5.7% (4/70 例)) よりもやや高かった。

回転性めまいは、タイ人三日熱マラリア患者を対象にした 1 試験で報告され(16)、クロロキン及びプリマキンの標準投与での発現率 (25% (3/12 例)) は、クロロキン及び tafenoquine の投与 (36.4% (20/55 例)) よりも低く、クロロキンの単独投与では、全例 (100% (13/13 例)) で発現した。

2.1.1.2.2.2.6 精神障害

Schlossberg により、プリマキン 15 mg (クロロキン及びプリマキンの標準投与) の 2 回目の投与後に重度のうつ病が発現して投与を中止した 1 症例が報告された(22)。

神経過敏は、クロロキン及びプリマキン投与が投与された患者の 20% (2/10 例) にみられたが、クロロキンとキノサイドを投与した患者 (62.5% (5/8 例)) よりも低かった(17)。

2.1.1.2.2.2.7 皮膚障害

皮膚障害に関連する有害事象を表 18 に示す。

全般的に、発疹及びそう痒症を含む皮膚障害は、クロロキン及びプリマキンを投与した三日熱マラリア患者の 16.7%以下で発現した(70)(20)(16)。インド人の三日熱マラリア患者では、クロロキン及びプリマキンの投与で、そう痒症が 7.8% (8/102 例) の患者に発現し、発疹の発現率は、より低く (2.9% (3/102 例))、重度の斑状丘疹状皮疹が 1 例発現し、投与が中止された(70)。

Krudsood らの試験(20)では、そう痒症の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与で 1.4% (1/71 例)、クロロキン及び bulaquine 投与で 0% (0/70 例) と稀であった。Dunne らの試験(70)では、そう痒症の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与 (7.8% (8/102 例)) でアジスロマイシン及びプリマキン投与 (1% (1/97 例)) より高かった。Walsh らの試験(16)では、そう痒症／発疹の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与 (16.7% (2/12 例)) でクロロキン及び tafenoquine 投与 (7.3% (4/55 例)) よりも多かった。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 18 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）及びクロロキンを投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での一般・全身障害、筋骨格障害、神経系障害、神経学的障害、呼吸器障害、皮膚障害に関する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験デ ザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投 与期 間 (日)	投与 中止	一般・全身 障害	筋骨格 障害	神経系・神経学的障害			呼吸器障害	皮膚障害	
								脱力		頭痛	神経過敏	回転性／ 浮動性め まい	息切れ	そう痒症	発疹
								例数/全症例数 (%)							
Coatney ら (1962) 米国	R	10 8	P	CQ:600 mg (1 日目) PQ:15 mg/日 14 日間 CQ:600 mg (1 日目) QC:15 mg/日 14 日間	210 0	14 0	0	- -	- -	- -	2/10 (20) 5/8 (62.5)	- -	- -	- -	
Walsh ら (2004) ^a タイ	R, OL	13 (18-30) 12 (18-37) 55 (18-53)	P	CQ:1,500 mg (3 日間で) CQ:1,500 mg (3 日間で) PQ:15 mg/日 14 日間+食事 CQ:1,500 mg (3 日間で) TQ:300~600 mg 1~7 日間 +食事	0 210 ST 0	0 14 0	0	- 8/12 (66.7) 22/55 (40.0)	- -	(100) 4/12 (33.3) 10/55 (18.2)	- - -	(100) 3/12 (25.0) 20/55 (36.4)	- -	- 2/12 (16.7) 4/55 (7.3)	- -
Dunne ら (2005) インド	R, db	97 (32±12) 102 (30±12)	P	AZ:1,000 mg/日 3 日間 PQ ^b : 15 mg/日 14 日間 CQ:1,500 mg (3 日間で) PQ ^b : 15 mg/日 14 日間	210	14	0 2 ^c /102	- -	2/97 (2) 0	0 1/102 (1)	- -	- -	2/97 (2) 0	1/97 (1) 8/102 (7.8)	0 3/102 (2.9)
Krudsood ら (2006) タイ	R, OL	71 (25±7) 70 (27±8)	P	CQ:30 mg/kg (3 日間で) PQ:30 mg/日 7 日間 CQ:30 mg/kg (3 日間で) BQ:25 mg/日 7 日間	210 0	7 0	0	- -	- -	4/71 (5.6) 3/70 (4.3)	- -	6/71 (8.5) 4/70 (5.7)	- -	1/71 (1.4) 0	- -

ARTEM/LM:アーテメーター・ルメファントリン、AZ:アジスロマイシン、BQ:bulaquine、CQ:クロロキン、db:二重盲検試験、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、QC:キノサイド、R:無作為化試験、ST:標準投与、TQ:tafenoquine

^a 米国 Sterling Winthrop Company 社からのプリマキン

^b 7~20 日目に PQ を投与

^c 皮膚疾患による投与中止

2.1.1.2.2.8 結論／考察

クロロキン及びプリマキンの臨床用量（30mg/日まで）が臨床試験 12 試験（薬物動態 1 試験及び症例報告の 1 報告を含む）で、三日熱マラリア患者又は健康志願者 1,318 例（Jones ら(13)の試験の「感受性」症例 31 例は、2.1.1.2.2.7項に含めたので、本項の合計例数からは除いた）に投与された。これらの試験の症例数やデザインは異なり、報告された有害事象の発現率は広範囲に変動していた。クロロキン及びプリマキンが投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者で、最もよくみられた一過性（自己限定性）の有害事象は以下の通りである（下線部の数字は、各々の有害事象の例数が必ずしも特定されていないため推定値である）。

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

Clayman ら(6)の知見と一致して、多くの試験で、クロロキンとプリマキンを投与した時に、クロロキンの併用がプリマキンの臨床用量の範囲で安全性リスクを増悪することはなかった。プリマキンの単独投与と比較すると、クロロキンとプリマキンを投与した三日熱マラリア患者での有害事象（腹痛、ヘモグロビン減少あるいは白血球増加症）は、大きく異なることはなかった。さらに、メトヘモグロビン（平均値）は、プリマキンの単独投与（30 mg）よりもクロロキンとプリマキンの投与（30 mg）で低かった(6)。

ヘマトクリットの減少(14)やメトヘモグロビンの増加(13)を臨床的に反映した貧血(14)あるいはチアノーゼ(13)のような血液障害がクロロキン及びプリマキン投与例では報告された。チアノーゼはプリマキンの用量に依存して発現した(13)。貧血は、クロロキン単独投与例では報告されなかったので、プリマキンにより生じたと考えられた(14)。貧血及びメトヘモグロビン血症／チアノーゼは共に、一過性で自然消失した(13)(14)。

タイ人の三日熱マラリア患者 342 例中 3 例でヘマトクリットが減少し、輸血を要した(15)。Walsh らの試験(16)では、頭痛がよくみられた（33.3%（4/12 例））が、別の試験での頭痛の発現率は最大でも 5.6%（4/71 例）であった(70)(20)(20)。さらに、Walsh らは、プリマキンの標準投与で回転性めまいの発現を新たに報告(16)し、そのプリマキンの発現率（25%（3/12 例））は、クロロキン投与及び tafenoquine（36.4%（20/55 例））又はクロロキン投与例（100%（13/13 例））より小さかった。Coatney らの試

験(17)では、クロロキン及びプリマキン投与での神経過敏の発現率は、20% (2/10 例) と高く、さらに、クロロキン及びキノサイド投与での発現率 (62.5% (5/8 例)) は 3 倍高かったが、症例数が少数であることを考慮する必要があるかもしれない。

皮膚障害 (そう痒症/発疹) の発現率は、クロロキン及びプリマキン投与 (1.4~16.7%) でプリマキン単独投与 (3.5~8.8%) よりもやや高く (表 18 及び 表 15) 、前者で 2 例が投与中止に至った (70)。

プリマキンの 2 回目の投与後に発現した重度のうつ病により、標準投与が中止された症例が 1 例報告された(22)。

脱力は、クロロキン及びプリマキン投与で多かった (66.7% (8/12 例)) が、Walsh らの試験(16)で報告されただけであった。

全般的に、臨床用量のプリマキンをクロロキンと併用投与あるいはクロロキンの前投与は、安全であり、忍容性も良好であった。これらの試験でクロロキン及びプリマキンが投与された G6PD 正常症例 1,318 例のうち、投与が中止されたのは 3 例であり、2 例はそう痒症/発疹(70)、1 例はうつ病(22)であった。

Garfield らは、ニカラグアで推定 190 万の三日熱マラリア及び熱帯熱マラリア患者に、クロロキン及びプリマキンを投与 (3 日間) した集団投与で、浮動性めまい、悪心、嘔吐、下痢は多かったが、精神運動障害、一時的な精神障害及び溶血は多くなかったと報告し(81)、今までに報告された有害事象と同様であり、忍容性は良好であったことが示された。

クロロキン及び 8-アミノキノリン系薬剤の投与を検討した比較試験では、クロロキン及びプリマキンの忍容性は、クロロキン及びキノサイド投与より良好で(17)、クロロキン及び bulaquine 投与と同様であった(20)。

また、クロロキンとプリマキンの投与 (12 例) の忍容性は、様々な用量の tafenoquine 及びクロロキンの投与 (55 例) よりも良好であった。クロロキン及びプリマキン投与ではクロロキン及び tafenoquine 投与よりも、メトヘモグロビンの平均値は低く、胃腸障害も少なく、投与終了後の有害事象の報告は、プリマキン投与で 0%、tafenoquine 投与で 50%であった(16)。

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

- クロロキン及びプリマキンの投与で発現した有害事象は、軽度かつ一過性であり、胃腸障害（腹痛、嘔吐、悪心、下痢）、血液障害（ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、貧血、ヘマトクリット減少、白血球増加症）、神経系障害・神経学的障害（頭痛、神経過敏、回転性めまい、浮動性めまい）、皮膚障害（そう痒症／発疹）、一般・全身障害（脱力）に関連するものであった。
- クロロキンと併用しても、プリマキンの安全性リスクが増悪することはなかった。
- クロロキン及びプリマキン投与の忍容性は、クロロキン及びキノサイド投与又はクロロキン及び bulaquine 投与より良好又は同様であった。
- 三日熱マラリア患者を対象に、クロロキン及びプリマキン（12 例）投与は、様々な用量の tafenoquine 及びクロロキン投与よりも忍容性は良好であった。投与期間中、クロロキン及びプリマキンの投与では、メトヘモグロビンの平均値はより低く、胃腸障害はより少なく、投与終了後の有害事象の報告は、プリマキン投与で 0%、tafenoquine 投与で 50%であった(16)。しかしながら、異なる tafenoquine の投与量を 55 例で評価した試験であることを考慮して、これらのデータは注意して解釈されるべきである。

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

三日熱マラリア患者を対象に様々な臨床用量（最大 30 mg/日）のプリマキン及びキニーネ硫酸塩 2,000 mg（キニーネ塩基 1,640 mg 相当）/日を 14 日間併用投与して検討した Clayman ら(6) の臨床試験に加えて、有効性評価の 2 試験（Cooper ら (23) 及び Sutanto ら(24)）で、プリマキン及びキニーネ硫酸塩の併用投与 (23)あるいはキニーネ塩基を前投与した後のプリマキン投与(24)により三日熱マラリア患者で発現した有害事象を示した。

有害事象の要約を表 19 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 19 - キニーネ及びプリマキン（最大 30 mg/日）を最長 14 日間投与した三日熱マラリア患者で発現した有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	血液及びリンパ系障害			血液検査		胃腸障害	一般・全 身障害	神経系・ 神経学的障害	
								白血球 増加症	メトヘモ グロビン 血症	チアノ ーゼ ^a	Hb 減少 1%超	MetHb ^b (%)	AC	発熱	浮動性 めまい	頭痛
								例数/全症例数 (%)								
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州	EC ^c	10	P	PQ:15 mg/日 14 日間	210	14	0	—	あり	—	1/10 (10)	6.1±1.7	—	—	—	—
		16		PQ:22.5 mg/日 14 日間	315			1/16 (6.3)	あり	—	—	10.2±3.6	1/16 (6.3)	—	—	—
		24		PQ:30 mg/日 14 日間	420			2/24 (8.3)	あり	—	—	11.2±3.6	1/24 (4.2)	—	—	—
		33		(PQ:15 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	210	14	0	3/33 (9.1)	あり	—	—	6.1±2.8	2/33 (6.1)	—	—	—
		41		(PQ:22.5 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	315			11/41 (26.8)	あり	—	—	6.8±2.1	6/41 (14.6)	—	—	—
		8		(PQ:30 mg/日 + Q ^{sulf} :2,000 mg/日) 14 日間	420			0	あり	—	—	8.4±2.4	3/8 (37.5)	—	—	—
Cooper ら (1953) 米国	EC ^c	68 (21~45)	P	(PQ:10~20 mg/日 + Q ^{sulf} :1,000 mg/日) 14 日間	140- 280	14	0	11/68 (16.2)	—	2/68 (2.9)	3/68 (4.4)	—	6/68 (8.8)	1/68 (1.5)	1/68 (1.5)	7/68 (10.3)
		34 (21~45)		(PM:60 mg/日 + Q ^{sulf} :1,000 mg/日) 14 日間	0	0	1/34 (2.9)	5/34 (14.7)	—	9/34 (26.5)	7/34 (20.6)	—	19/34 (55.9)	4/34 (11.8)	1/34 (2.9)	3/34 (8.8)
Sutanto ら (2013b) ^e インドネシア	R, OL	41 (^d ₂₈ , 範囲:22~39)	P	AS:800 mg 7 日間で	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		39 (^d ₂₇ , 範囲:22~32)		PQ:30 mg/日 14 日間 + Q:1,800 mg/日 7 日間で	420	14		—	あり	—	—	^d ₆ (<10)	—	—	—	—
		36 (^d ₂₈ , 範囲:24~42)		DHAT+ピペラキン:120/360 mg/日 3 日間、25 日後に PQ:30 mg/日 14 日間				—	あり	—	—	^d ₆ (<10)	—	—	—	—

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

AC:腹部仙痛又は腹痛、AS:アーテスネート、DHAT:ジヒドロアルテミシニン・ピペラキン、EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:メトヘモグロビン、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PQ:プリマキン、Q^{sulf}:キニーネ硫酸塩、R:無作為化試験

- a チアノーゼの症状は一般にメトヘモグロビン濃度が全ヘモグロビンの 10%か 1.5 g/dL を超えると発現する
- b メトヘモグロビン値は全ヘモグロビン値に対する割合
- c 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた
- d 平均値
- e プリマキンは韓国 ソウルの Shin Poon Pharmaceuticals 社の Malafree[®]を使用

2.1.1.2.2.3.1 血液及びリンパ系障害

中等度かつ一過性の白血球増加症が、キニーネ及びプリマキンを併用投与した三日熱マラリア患者の 9.1～26.8%で報告された(6)(23) (表 19)。Cooper ら(23)は、白血球増加症の発現率は、キニーネ及びプリマキンの併用投与 (16.2% (11/68 例)) とキニーネ及びパマキン (14.7% (5/34 例)) の併用投与と類似していたことを示したが、Clayman ら(6)は、白血球増加症の発現率は、キニーネ及びパマキンの併用投与 (51.9% (14/27 例)) がキニーネ及びプリマキンの併用投与 (9.1～26.8% (3/33～11/41 例)) よりも大きいことを示した (表 19)。

プリマキン及びキニーネの併用投与によるメトヘモグロビンの増加は、プリマキン単独投与よりも小さかった(6)。Clayman(6)及び Sutanto(24)の試験では、キニーネ及びプリマキンの投与で、メトヘモグロビンの平均値は 10%未満 (6～8.4%) であった (表 19)。Sutanto らは、プリマキン投与でメトヘモグロビンが急激に増加し、投与開始の約 7 日後に最大値に達し、投与終了までその値を維持したが、プリマキンの投与終了 2 週間以内に全例で正常値に復したと報告した(24)。

一過性のチアノーゼが 1 試験だけであり、その発現率は、キニーネ及びプリマキン投与で 2.9% (2/68 例) であったが (表 19)、投与中止の有無についての報告はなかった(23)。当該有害事象の発現率は、キニーネ及びプリマキンの投与 (2.9% (2/68 例)) がキニーネ及びパマキン投与 (26.5% (9/34 例)) よりも低かった(23)。

Cooper ら(23)により 1%を超えるヘモグロビン値の減少は、キニーネ及びプリマキン投与例で 4.4% (3/68 例) であったが、キニーネ及びパマキン投与例では 20.6 (7/34 例) ～25.9% (7/27 例) であった (6) (表 19)。

2.1.1.2.2.3.2 胃腸障害

全般的に、腹痛の発現率は、キニーネ及びプリマキン投与で 6.1 (2/33 例) ～37.5% (3/8 例) であったが、キニーネ及びパマキン投与の 37.0 (10/27 例) ～55.9% (19/34 例) よりは少なかった(6)(23) (表 19)。

2.1.1.2.2.3.3 一般・全身障害

発熱 (表 19) は 1 試験のみであり、キニーネ及びプリマキン投与の 1.5% (1/68 例) で報告されたが、キニーネ及びパマキンの投与例では 11.8% (4/34 例) であった(23)。

2.1.1.2.2.3.4 神経系障害

Cooper らの報告(23)では、キニーネ及びプリマキン投与での頭痛及び浮動性めまいの発現率はそれぞれ 10.3% (7/68 例) 並びに 1.5% (1/68 例) であった。これらの発現率は、キニーネ及びパマキンの投与例と同様に 8.8% (3/34 例) 並びに (2.9% (1/34 例)) であった (表 19)。

さらに、最近の Sutanto らの試験(24)で、キニーネ及びプリマキン投与で投与期間中に耳鳴及び難聴が新たに報告された (それぞれ 0.2 及び 0.1 件/人一日)。

2.1.1.2.2.3.5 結論／考察

Clayman ら(6)により、キニーネ及びプリマキンの臨床用量と併用しても、プリマキンの血漿中濃度に影響はないと報告された。Clayman ら(6)、Cooper ら(23)及び Sutanto ら(24)の臨床試験 3 試験でキニーネ及びプリマキンが三日熱マラリア患者 189 例に投与された。これらの投与例で最も多く発現した有害事象は下記に関連するものであった。

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

白血球増加症の発現率が、プリマキン及びキニーネ併用投与（9.1～26.8%）では、プリマキン単独投与（6.3～8.3%）に比べ高かったが、メトヘモグロビンは減少した(6)。キニーネ及びプリマキンの投与によるメトヘモグロビンの増加は、単独投与に比べ小さかった(6)。メトヘモグロビンは、プリマキン投与終了 2 週間後に正常値に復した(24)。

臨床用量のプリマキン及びキニーネ投与での軽度～中等度の腹部症状の発現（6.1～37.5%）は、プリマキン単独投与（4.2～17.9%）あるいはプリマキンとクロロキン投与（1.4～20%）よりも多かった（表 19、表 15 及び表 17）。

キニーネ及びプリマキン投与で耳鳴又は難聴が有害事象として新たに報告された(24)。メトヘモグロビンは、プリマキン及びキニーネの併用投与でパマキン及びキニーネ投与よりも低く、チアノーゼの発現も前者が後者よりも少なかった(23)。

胃腸症状の発現は、キニーネ及びプリマキン投与よりもキニーネ及びパマキン投与で多かった((6)、(23)が、神経障害は、いずれでも類似していた(23)。

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

- プリマキン単独投与と比較して、プリマキン及びキニーネの併用投与では白血球増加症及び腹痛が多かったが、メトヘモグロビンは減少した。
- 腹部症状の発現は、キニーネ及びパマキン投与でクロロキン及びプリマキン投与より多かった。
- キニーネ及びプリマキン投与で、耳鳴又は難聴が新たに有害事象として報告された(24)。

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

健康志願者 464 例を対象にプリマキン (22.5 mg/日) 及びドキシサイクリンを併用投与した 1 試験(25) 並びに三日熱マラリア患者 333 例（本剤 30 mg 1 日 2 回投与を除く）を対象にアーテスネート前投与に続いてプリマキン 30 mg を投与した臨床試験 1 試験(26)で有害事象が報告された。プリマキン投与で既に示された有害事象と比較して、特異な有害事象の発現はなく、忍容性は良好であり、安全性に問題はないものと考えられた。また、三日熱マラリア患者を対象にした根治治療でジヒドロアルテミシニン・ピペラキンに続くプリマキン投与でも同様の安全性（表 19）が示された(24)。有害事象の要約を表 20 に示す。

また、DB289（三日熱マラリア及び熱帯熱マラリアへの感染に活性を有することが認められたジアミジン DB75 の経口プロドラッグ：(82)）又はメフロキン(83)のいずれかとプリマキンを併用した 2 試験で、プリマキンを投与した 83 例での忍容性は良好であったことが報告されたものの具体的な有害事象の発現率は示されなかった。

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

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

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 20 - 臨床用量のプリマキン（最大 30 mg/日、最長 14 日間）をドキシサイクリンと投与した健康志願者又はアーテスネットと投与した三日熱マラリア患者での有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験デ ザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	胃腸障害					一般・全身 障害	神経系・ 神経学的障害	
								AC	A	D	N	V		疲労	浮動性 めまい
								例数/全症例数 (%)							
Elmes ら (2008) a 太平洋南西部 オーストラリ ア	OL, R	464 (21-36)	HV	(Dox:100 mg + PQ:22.5 mg)/日 14 日 間 + 食事	315	14	0	15/464 (3.2)	—	10/464 (2.2)	47/464 (10.1)	5/464 (1.1)	8/464 (1.7)	—	9/464 (1.9)
		403 (21-35)		TQ:400 mg/日 3 日間 + 食事	0	0	59/403 (14.6)	—	47/403 (11.7)	93/403 (23)	15/403 (3.7)	9/403 (2.2)	—	23/403 (5.7)	
		406 (20-32)		TQ:200 mg/日 3 日間 + 食事			28/406 (6.9)	—	19/406 (4.7)	32/406 (7.9)	2/406 (0.5)	7/406 (1.7)	—	4/406 (1)	
Krudsood ら (2008) タイ	R	68 (26±9)	P	AS:600 mg 5 日間	150	5	0	3/68 (4.4)	2/68 (2.9)	0	2/68 (2.9)	1/68 (1.5)	0	3/68 (4.4)	1/68 (1.5)
		69 (25±8)		AS:600 mg 5 日間	210	7		4/69 (5.8)	2/69 (2.9)	1/69 (1.4)	1/69 (1.4)	0	2/69 (2.9)	3/69 (4.3)	
		66 (23±6)		AS:600 mg 5 日間	270	9		1/66 (1.5)	4/66 (6.1)	0	2/66 (3.0)	1/66 (1.5)	5/66 (7.6)	3/66 (4.5)	
		64 (24±8)		AS:600 mg 5 日間	330	11		2/64 (3.1)	4/64 (6.1)	0	1/64 (1.6)	0	1/64 (1.6)	2/64 (3.1)	
		66 (24±8)		AS:600 mg 5 日間	420	14		2/66 (3)	1/66 (1.5)	1/66 (1.5)	1/66 (1.5)	0	2/66 (3)	3/66 (4.5)	
				PQ:30 mg/日 14 日間											
		66 (24±7)		AS:600 mg 5 日間	420	7		3/66 (4.5)	2/66 (3.0)	0	1/66 (1.5)	1/66 (1.5)	0	1/66 (1.5)	3/66 (4.5)
				PQ:30 mg 1 日 2 回 7 日間											

A:食欲不振、AC:腹部仙痛又は腹痛、AS:アーテスネット、D:下痢、Dox:ドキシサイクリン、HV:健康志願者、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、TQ:タフェノキン、V:嘔吐

a オーストラリア ニューサウスウェールズ州 Crows Nest の Boucher and Muir Pty Ltd 社のプリマキン

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

三日熱マラリア患者又は健康志願者を対象に、プリマキンの非臨床用量（50 mg/日以上）を検討した Clayman ら(6)及び Kellermeyer ら(43)の臨床試験に加えて、三日熱マラリア患者を対象にした PART 療法又は根治治療の有効性評価の 5 試験でプリマキン高用量の単独投与（Pukrittayakamee ら(9)）、クロロキンの前投与（Carmona-Fonseca ら(28)、Clyde ら(27)）あるいはアーテスネートの前投与（Dao ら(84)、Krudsood ら(26)）、さらに健康志願者を対象にした 1 試験（Ebringer ら(29)）で高用量のプリマキン及びドキシサイクリンあるいはアトバコン・プログアニルとの併用投与による有害事象が検討された。

2.1.1.2.2.5.1 血液、リンパ系障害及び関連する臨床検査所見

プリマキンの非臨床用量が投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者で発現した血液、リンパ系障害及び関連する異常な臨床検査所見を表 21 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 21 - 高用量のプリマキン（50 mg/日以上）を投与した三日熱マラリア患者又は健康志願者での血液、リンパ系障害及び関連する臨床検査所見に関する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投与 中止	血液及びリンパ系障害					臨床検査		
								白血球 増加症	白血球減 少症	メトヘモグ ロビン血症	チアノー ゼ ^a	脾腫	Hct 減少 (%) ^b	Hb 減少 1%超	MetHb ^c (%)
								例数/全症例数 (%)							
Clayman ら (1952) 白色人種 米国 IL 州	EC ^d	3	P	PQ:60 mg/日 14 日間	840	14	0	-	-	あり	3/3 (100)	-	-	-	14.7±4.2
		4		PQ:60 mg/日 + Q ^{sulf} :2,000 mg/日) 14 日間	840			1/4 (25)	-	あり	-	-	-	-	8.3±1.0
		5		PQ:120 mg/日 14 日間	1,680			-	1/5 (20)	あり	5/5 (100)	-	-	-	20.1±1.2
		6		(PQ:120 mg/日 + Q ^{sulf} :2,000 mg/日) 14 日間	1,680		1/6	-	1/6 (16.7)	あり	2/6 (33.3)	-	-	2/6 ⁱ (33.3)	9.9 ± 3.3
		6		PM:63 mg/日 14 日間	0	0	3/82	2/6 (33.3)	1/6 (16.7)	あり	-	-	-	-	12.8±4.1
		76		(PM:63 mg/日 + Q ^{sulf} :2,000 mg/日) 14 日間				22/76 (28.9)	4/76 (5.3)	あり	-	-	-	8/76 ^j (10.5)	10.7±4.9
Pukrittayakamee ら (2010) ^e タイ	R	43 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7 日間 +食事	210	7	0	-	-	-	-	-	37/42 ^h (88.1)	-	-
		42 (25±10)		PQ:60 mg/日 7 日間 +食事	420			-	-	-	-	-	40/43 ^h (93.1)	-	-
Clyde ら (1977) 米国	EC ^d	12 (23-41)	P	CQ:1,500 mg (3 日間) PQ:60 mg/日 7 日間	420	7	1/12	-	-	あり	1/12 (8.3)	-	-	-	≤7.8
Carmona-Fonseca ら (2009) ^f コロンビア	R, OL	27 (31±3)	P	CQ:25 mg/kg (3 日間) PQ:0.58 mg/kg/日 (50 mg/日) 3 日間 +食事	105	3	0	-	-	あり	-	0	-	-	6.0±6.9 (d 3)
		65 (29±2)		CQ:25 mg/kg (3 日間で) PQ:1.17 mg/kg/日 (70 mg/日) 3 日間 +食事	210			-	-	あり	-	(5.9)	-	-	4.8±4.1 (d 3)
		68 (29±11)		CQ:25 mg/kg (3 日間) PQ:15 mg/日 14 日間	210 ST	14		-	-	-	-	0	-	-	-
Ebringer ら (2011) ^g オーストラリア	OL	222	HV	PQ:30 mg 1 日 2 回 7 日間 Dox:100 mg/日又は AT/P:250/100 mg/ 日 +食事	420	7	3/203	-	-	-	10/203 (4.9)	1/203 (0.5)	-	-	-

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

AT/P:アトバコン・プログアニル、CQ:クロロキン、Dox:ドキシサイクリン、EC:実験的、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、MetHb:メトヘモグロビン、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PQ:プリマキン、Q^{sulf}:キニーネ硫酸塩、R:無作為化試験、ST:標準投与、

- a チアノーゼの症状は一般にメトヘモグロビン濃度が全ヘモグロビンの 10%を超えると発現する
- b ヘマトクリット減少の中央値
- c メトヘモグロビン値は全ヘモグロビン値に対する割合
- d 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた
- e タイ政府の医薬品に関する組織から提供されたプリマキン
- f フランスの Sanofi-Synthelabo 社のプリマキン
- g オーストラリアの Boucher and Muir Pty Ltd 社のプリマキン
- h 各投与群のヘマトクリットの減少した症例の割合を示した、両群間に差はなかった (p=0.34)。全体のヘマトクリットの減少は 8.8% (範囲 : 2.2-33.3%) であった。
- i ヘモグロビン減少の範囲は 1.1%~2%
- j ヘモグロビン減少の範囲は 1.1%~3%、ヘモグロビンが減少した 8 例のうち 4 例では、ヘモグロビンが 2.1%以上の減少であった

Clayman らの試験(6)では、プリマキン 60 mg 及びキニーネを併用投与した三日熱マラリア患者の 25% (1/4 例) に白血球増加症が発現したが、プリマキン 60 mg の単独投与 (3 例) では発現しなかった(表 21)。

Clayman らは、メトヘモグロビンの平均値は、プリマキンの用量に依存して明らかに増加し、プリマキン 60 mg 及び 120 mg の 14 日間投与では、それぞれ 14.7% 及び 20% に達したと報告した(6)。しかし、Clyde ら(27)あるいは Carmona-Fonseca ら(28)は、クロロキン前投与に続きプリマキン 60~70 mg/ 日を 3 日間又は 7 日間投与した三日熱マラリア患者では、4.8~7.8% であったと報告している。

また、Clayman らの試験(6)から、プリマキン単独投与に比べて、プリマキン及びキニーネの併用は、メトヘモグロビンを明らかに減少 (プリマキン 60 mg 単独投与で 14.7%、プリマキン 60 mg とキニーネの併用投与で 8.3%、プリマキン 120 mg 単独投与で 20.1%、プリマキン 120 mg とキニーネの併用投与で 9.9%) させたことが示され (表 21)、Edgcomb ら(4)のデータが確認された (表 12)。キニーネによるこの作用は、チアノーゼなどのメトヘモグロビン血症の症状でも認められた。Clayman ら(6)は、一過性のチアノーゼが、メトヘモグロビン血症が発現したプリマキン 60~120 mg/ 日が単独投与された全ての症例でみられたが、プリマキンをキニーネと併用した投与例ではチアノーゼが全くみられないかもしくは減少したことを示した (表 21)。

Krudsood ら(26)は、メトヘモグロビンを測定しなかったが、プリマキン 60 mg/ 日を投与した三日熱マラリア患者でのメトヘモグロビン血症の報告はなかった。プリマキン及びクロロキンを併用投与した Carmona-Fonseca らの試験(28)では、メトヘモグロビンが 20% を上回っていた症例でチアノーゼの臨床徴候を認めなかったことから、メトヘモグロビン血症の臨床徴候や症状の閾値は 20% より大きいことが示唆された。Clyde らの試験(27)では、スルホヘモグロビン血症によると推定されるチアノーゼのために投与を中止した 1 例がみられたが、中止後のプリマキン投与では再発現しなかったと報告した。また、パマキン投与に比べ、プリマキン投与では、メトヘモグロビンの増加が大きいこと (表 21) がで報告された (6)。

末梢性チアノーゼ (表 21) は、胃腸炎のために入院した女性志願者 1 例を含む高用量のプリマキンが投与された健康志願者の 4.9% (10/203 例) で発現した (2.1.1.2.2.5.5 項を参照) (29)。

プリマキン 60 mg 又は 30 mg を投与した三日熱マラリア患者全体のヘマトクリット減少の中央値は、-8.8% (範囲: -2.2~33.3%) であり、その発現率も両者で同様であった (93.1% (40/43 例) 及び 88.1% (37/42 例)、 $p = 0.34$) と報告された(9)。プリマキン 120 mg 及びキニーネ投与例の 33.3% (2/6 例) でヘモグロビンが減少し、その範囲は 1.1~2% であった。一方、パマキン及びキニーネ投与では、10.5% (8/76 例) の症例でヘモグロビンが減少し、その範囲は 1.1~3% であり、そのうちの半数 (4 例) は 2.1% 以上の減少であった(6)。

Krudsood らのタイ人の三日熱マラリア患者を対象に異なる用量のプリマキンが投与された比較試験 (30 mg/ 日 × 5~14 日間、60 mg/ 日 × 7 日間) では、ヘマトクリットの有意な減少はなかった(26)。

Kellermeyer らは、G6PD 正常のアフリカ系アメリカ人の健康志願者 (例数不明) を対象にして、超高用量のプリマキン (120、180、240 mg/ 日 2~4 日間) が溶血を引き起こすかを検討し、臨床的に重

要な溶血の発現を認めなかったが、わずかなヘマトクリット減少及び網状赤血球増加症の発現を認めた(43)。

Carmona-Fonseca らの試験(28)で、脾腫が高用量のプリマキン (70 mg/日以上) が投与された症例の 5.9%で新たに報告され、Ebringer らの試験(29)でも、プリマキン 30 mg/日を 2 回 7 日間及びドキシサイクリン又はアトバコン・プログアニルと併用投与した健康志願者 203 例のうち 1 例 (0.5%) で報告された (表 21)。

2.1.1.2.2.5.2 胃腸障害

プリマキンの非臨床用量で報告された胃腸障害を表 22 に要約する。

プリマキンの高用量が投与された臨床試験での腹痛又は腹部仙痛の発現率は 2.4~100%であった。プリマキンの用量比較の 3 試験(28)(6)(9)では、有害事象の発現頻度及び重症度のいずれも、プリマキンの用量に依存していた。Clayman によると、高用量のプリマキン投与で生じる腹部苦悶の重症度はキニーネとの併用により増大する(6)と考えられた。

プリマキンは食事との投与により、高用量のプリマキン投与時の腹痛を軽減すると考えられた(9)(28)(84)(29)。プリマキン投与及びパマキン投与の比較から、腹痛の発現率は、プリマキン 60 mg (33.3% (1/3 例)) がパマキン 63 mg (66.7% (4/6 例)) より低かった(6)。Ebringer らの試験(29)では、胃腸障害のために 2 例で投与が中止された。

Carmona-Fonseca らの比較試験(28)では、食欲不振の発現率は、高用量のプリマキン投与 (6.8%) で標準量投与 (3.5%) よりも高かった。

下痢の発現率は、プリマキンの高用量投与の 3 試験(28)(84)(29)で 6.8~9.9%であり、プリマキンの標準投与で報告された発現率 (8.1%) と同等であった(28)。

タイ人の三日熱マラリア患者を対象にプリマキンの異なる用量を検討した Krudsood ら(26)の比較試験 (30 mg/日×5~14 日間、30 mg×2 回/日×7 日間) では、胃腸障害の有意な差はなかった (表 20)。

プリマキン高用量投与での悪心及び嘔吐の発現率は、それぞれ 4~20.2%及び 3.4~8.3%であった(28)(27)(29)。

表 22 - プリマキンの高用量（50 mg/日以上）を投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者で発現した
胃腸障害に関連する有害事象の発現率

試験及び実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (日)	投 与 中 止	胃腸障害				
								AC	A	D	N	V
								例数/全症例数 (%)				
Clayman ら (1952) 白色人種、米国 IL 州	EC ^a	50	P	PQ:15、22.5、30 mg/ 日 14 日間	210- 420	14	0	2/50	—			
		3		PQ:60 mg/日 14 日間	840			(4) ^b				
		4		PQ:60 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	840			1/3 (33.3)				
		5		PQ:120 mg/日 14 日間	1,680			4/4 (100)				
		6		(PQ:120 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	1,680			5/5 (100)				
		6					1/6	6/6 (100)				
		76		PM:63 mg/日 14 日間 (PM:63 mg/日 + Q ^{sulf} : 2,000 mg/日) 14 日間	0	0	3/82	4/6 (66.7) 51/76 (67.1)	—			
Pukrittaya- kamee ら (2010) ^c タイ	R	43 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7 日間 +食事	210	7	0	—	—			
		42 (25±10)		PQ:60 mg/日 7 日間 +食事	420			1 ^d /42 (2.4)				
Clyde ら (1977) 米国	EC ^a	12 (23-41)	P	CQ:1,500 mg (3 日間 で) PQ:60 mg/日 7 日間	420	7	1/12	3/12 (25.0)	—	—	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)
Carmona-Fonseca ら (2009) ^e コロンビア	R, OL	27 (31±3)	P	CQ:25 mg/kg (3 日間 で) PQ:0.58 mg/kg/日 (50 mg/日) 3 日間 +食事 CQ:25 mg/kg (3 日間 で) PQ:1.17 mg/kg/日 (70 mg/日) 3 日間 +食事 CQ:25 mg/kg (3 日間 で) PQ:15 mg/日 14 日間	105	3	0	(10.2)	(6.8)	(6.8)	(5.1)	0
		65 (29±2)			210			(17.8)	(5.9)	(9.9)	(4.0)	(6.9)
		68 (29±11)			210 ST			(5.8)	(3.5)	(8.1)	(7.6)	(6.4)
Dao ら (2007) ^f ベトナム	OL	28 (27±11)	P	AS:800 mg 2 日間 PQ:22.5 mg 1 日 2 回 7 日間 +食事	350	7	0	2/28 (7.1)	—	2/28 (7.1)	—	—
Ebringer ら (2011) ^g オーストラリア	OL	222	HV	PQ:30 mg 1 日 2 回 7 日間 Dox:100 mg/日又は AT/P:250/100 mg/日 + 食事	420	7	3/20 3	35/203 (17.2)	—	18/203 (8.9)	41/203 (20.2)	7/203 (3.4)

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

A:食欲不振、AC:腹部仙痛又は腹痛、AS:アーテスネート、AT/P:アトバコン・プログアニル、CQ:クロロキン、D:下痢、Dox:ドキシサイクリン、EC:実験的、HV:健康志願者、IL:イリノイ州、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PM:パマキン、PQ:プリマキン、Q^{sulf}:キニーネ硫酸塩、R:無作為化試験、ST:標準療法、V:嘔吐

- a 白色人種の志願者を対象にマラリア媒介蚊 10 匹の刺咬によりマラリアに感染させた
- b 15、22.5、30 mg 投与の平均値
- c タイ政府の医薬品に関する組織から提供されたプリマキン
- d 持続性の腹痛 1 例
- e フランスの Sanofi-Synthelabo 社のプリマキン
- f ベトナム ダナン (Da Nang) 市 Danapha 社のプリマキン
- g オーストラリアの Boucher and Muir Pty Ltd 社のプリマキン

2.1.1.2.2.5.3 一般・全身障害、神経系障害、神経学的障害及び精神障害

高用量のプリマキン投与で報告された一般・全身障害、神経系障害、神経学的障害及び精神障害を表 23 に要約する。

疲労は、Ebringer らの試験(29)で、高用量のプリマキンが投与された健康志願者の 14.8% (30/203 例) でみられた。

頭痛は、Dao(84)及び Ebringer (29)の試験で、高用量 (45mg/日及び 60mg/日) のプリマキンが投与された三日熱マラリア患者の 3.6% (1/28 例) 並びに健康志願者の 15.3% (31/203 例) で報告された。

回転性めまいは、Ebringer らの試験(29)で、プリマキン 60 mg とドキシサイクリン又はアトバコン・プログアニルと投与した健康志願者の 4.9% (10/203 例) で報告された。浮動性めまいが発現した患者は、プリマキン 70 mg 投与 (4%) で標準投与 (7%) より少なかった(28)。

不眠症が、高用量のプリマキンが投与された患者の 5.9%及び健康志願者の 18.2% (37/203 例) で新たに報告され(28)(29)、神経過敏は、健康志願者の 2% (4/203 例) で報告された(29)。

Krudsood ら(26)のタイ人の三日熱マラリア患者を対象にした比較試験 (30 mg/日×5～14 日間、60 mg/日×7 日間) では、神経系障害及び神経学的障害に投与群間で何ら有意な差は報告されなかった (表 20)。

2.1.1.2.2.5.4 皮膚障害

高用量のプリマキン 投与で報告された皮膚障害を表 23 に要約する。

そう痒症は、プリマキン 70 mg が投与された患者でよくみられ、高用量投与での発現率 (16.8%) は、プリマキン標準投与 (7.6%) より高かった(28)。逆に、発汗の発現は、プリマキンの 70 mg 投与 (4%) で標準投与 (11%) より少なかった(28)。

発疹は、高用量のプリマキンが投与された健康志願者の 4.4% (9/203 例) で認められ、また、重度の蕁麻疹は、プリマキン 60 mg を投与した健康志願者 1 例で発現し、投与中止後に、経口抗ヒスタミン薬により蕁麻疹は治癒した(29)。

黄色皮膚は、新しく報告された有害事象で、プリマキン 70 mg が投与された患者の 6.9%で報告された(28)。

2.1.1.2.2.5.5 その他の有害事象

プリマキンの高用量を評価した試験で報告された眼の障害、感染、筋骨格障害などその他の有害事象を以下に示す。

Carmona-Fonseca ら(28)の報告によれば、結膜蒼白のみられた患者は、クロロキン及びプリマキンの標準投与（8.7%）で高用量（70 mg/日）投与（3%）よりも多かった。

プリマキン 60 mg が投与された女性の健康志願者 2 例（1%）が胃腸炎の症状で入院したが、プリマキンの投与中止後 24～48 時間以内に症状は消失し、関節痛は、プリマキン 60 mg/日が投与された健康志願者の 3%で発現した(29)。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 23 - プリマキンの高用量（50 mg/日以上）を投与された三日熱マラリア患者又は健康志願者での一般・全身障害、神経系障害、神経学的障害及び精神障害
に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験デ ザイン	症例集 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総 用量 (mg)	PQ 投 与期間 (日)	投与 中止	一般・ 全身 障害	神経系・ 神経学的障害		精神障害		皮膚障害				
								疲労	頭痛	回転性/ 浮動性 めまい	不眠症	神経過敏	そう痒症	発疹	発汗	蕁麻疹	黄色 皮膚
								例数/全症例数 (%)									
Pukrittaya- ka mee ら (2010) ^a タイ	R	43 (25±10) 42 (25±10)	P	PQ:30 mg/日 7日間 +食事 PQ:60 mg/日 7日間 +食事	210 420	7	0	—	—	—	—	—	—	3/85 (3.5) 一過性	—	—	—
Carmona- Fonseca ら (2009) ^b コロンビア	R, OL	27 (31±3)	P	CQ:25 mg/kg (3日間) PQ:0.58 mg/kg/日 (50 mg/日) 3日間 +食事	105	3	0	—	—	(11.9)	0	—	(15.3)	—	(5.1)	—	0
		65 (29±2)		CQ:25 mg/kg (3日間) PQ:1.17 mg/kg/日 (70 mg/日) 3日間 +食事	210			—	—	(4.0)	(5.9)	—	(16.8)	—	(4.0)	—	(6.9)
		68 (29±11)		CQ:25 mg/kg (3日間) PQ:15 mg/日 14日間	210 ST	14		—	—	(7.0)	0	—	(7.6)	—	(11.0)	—	0
Dao ら (2007) ^c ベトナム	OL	28 (27±11)	P	AS:800 mg 2日間 PQ:22.5 mg 1日 2回 7日間 +食事	350	7	0	—	1/28 (3.6)	—	—	—	—	—	—	—	—
Ebringer ら (2011) ^d オーストラリ ア	OL	222	HV	PQ:30 mg 1日 2回 7日間 Dox:100 mg/日又は AT/P: 250/100 mg/日 +食事	420	7	3/203	30/203 (14.8)	31/203 (15.3)	10/203 (4.9)	37/203 (18.2)	4/203 (2.0)	—	9/203 (4.4)	—	1/203 (0.5)	—

AS:アーテスネット、AT/P:アトバコン・プログアニル、CQ:クロロキン、Dox:ドキシサイクリン、HV:健康志願者、NS:神経系、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、ST:標準療法

a タイ政府の医薬品に関する組織から提供されたプリマキン

b フランスの Sanofi-Synthelabo 社のプリマキン

c ベトナム ダナン (Da Nang) 市 Danapha 社のプリマキン

d オーストラリアの Boucher and Muir Pty Ltd 社のプリマキン

2.1.1.2.2.5.6 結論／考察

Clayman らは、プリマキンの高用量投与では有害事象（腹痛、メトヘモグロビン血症）の重症度が増し(6)、Carmona-Fonseca らは、有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫など）及び発現頻度（食欲不振、腹痛、悪心、そう痒症、発汗）が臨床用量と異なるとした(28)。

Clayman らの試験(6)では、メトヘモグロビンは用量依存的な増加を示し、高用量のプリマキン投与例で一過性のチアノーゼが発現した。しかし、他の試験では、メトヘモグロビン血症の臨床徴候は現れることもなく、メトヘモグロビンは 10%以下であり(28)(27)(26)、一過性の末梢性チアノーゼは、プリマキン 60 mg を投与した健康志願者の 4.9%で報告されたのみであった (29)。Carmona-Fonseca らは、プリマキン 60 mg 又は 120 mg が投与された患者で新たに脾腫が発現したことを報告した(28)。

腹部仙痛を除き、高用量のプリマキンを投与した三日熱マラリア患者での他の胃腸症状は臨床用量のそれと同様であった(28)(26)。また、高用量投与では、新たに不眠症や黄色皮膚も報告された(28)(29)。

タイ人の三日熱マラリア患者を対象にした Krudsood ら(26)の試験 (30 mg/日×5～14 日間、60 mg/日×7 日間) では、投与群間で有害事象（ヘマトクリット減少、胃腸障害、血液障害、一般・全身障害、神経系障害及び神経学的障害）に有意な差はなかった。

全般的に、386 例が登録されたこれらの 5 試験 (6)(27) (9) (28) (29)並びに Krudsood ら(26)の試験から、プリマキンの高用量（50～70 mg/日）投与（7 日間）の忍容性は良好であると考えられた。有害事象の多くの重症度は軽度又は中等度であり、投与を中止した健康志願者は 3 例（胃腸炎の症状で入院した 2 例及び重度の蕁麻疹 1 例）であった (29)。

プリマキン 120 mg を投与した 11 例の患者で、チアノーゼを伴う重度のメトヘモグロビン血症（メトヘモグロビン 20%以上）が発現したが、プリマキンとキニーネを併用投与することにより、メトヘモグロビン値は半減したものの、腹痛の重症度は増し、忍容不可であった(6)。

さらに、超高用量のプリマキン（120～240 mg/日、2～4 日間）を投与した G6PD 正常のアフリカ系アメリカ人の健康志願者では、臨床的に重要でない軽度の溶血がみられた(43)。

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

- Clayman らが実施した最初の臨床試験では、プリマキンにより生じる腹痛の発現率及びメトヘモグロ빈は用量依存的に増加した(6)。
- 食事と共にプリマキンを投与することにより、胃腸障害に関する有害事象の発現率を軽減した。
- 高用量のプリマキン投与による有害事象の種類（黄色皮膚、不眠症、脾腫、発汗）及び発現頻度（食欲不振、腹痛、悪心、そう痒症、発汗）は、臨床用量でみられた有害事象と異なった(28)。
- 全般的に、プリマキンの 50～70 mg/日の 7 日間投与の忍容性は良好であると考えられた。
- プリマキン 120 mg/日投与によるメトヘモグロ빈の増加は、キニーネとの併用により減少したが、腹痛の頻度が増大した。

2.1.1.2.2.6 G6PD 正常の健康志願者を対象としたプリマキンの長期投与

G6PD 正常の健康志願者を対象にプリマキンの長期投与（投与期間 2 週間以上 52 週間以下）が 9 試験で検討された（Baird ら(33)、Baird ら(31)、Clayman ら(6)、Fryauff ら(32)、Schwartz ら(34)、Shanks ら(37)、Soto ら(30)(36)、Wittmer(35)）。

プリマキン単独投与がプラセボ（Baird ら(31)、Fryauff ら(32)、Soto ら(30)）、クロロキン（Baird ら(33)）又はドキシサイクリン（Schwartz ら(34)）と比較された。

プリマキンは、4 試験でクロロキン（Clayman ら(6)、Soto ら(36)、Wittmer(35)）又はドキシサイクリン（Shanks ら(37)）のいずれかと共に投与された。

Clayman らの試験(6)を除く全ての試験で、プリマキンは食事と共に投与された。

報告された胃腸障害及びその他の有害事象の要約を表 24、表 25 及び表 26 にそれぞれ示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 24 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した胃腸障害に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験デ ザイン	症例数 (年齢)	食事との経口投与 ^f	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (週)	投与 中止	胃腸障害				
							AC	A	D	N	V
							例数/全症例数 (%)				
Soto ら (1998) コロンビア	R、db、 プラセ ボ	122M	PQ:30 mg/日 (出発 1 日前から 16 週間)	3,390	16	3/122	6/122 (4.9)				
		54M	プラセボ (同一の投与)	0	0	0	1/54 (2.0)				
Baird ら (2001) ^{a, e} インドネシア	OL、R 、プラ セボ	97 (14~60)	PQ:30 mg/日 20 週間	4,200	20	0	1.01	0.12	0.27	0.59	0.27
		149 (12~60)	プラセボ (同一の投与)	0	0		0.73	0.04	0.29	0.75	0.18
Fryauff ら (1995) ^b インドネシア	R、db 、プラ セボ	43M (>15)	PQ:30 mg/日 50 週間	10,500	50	0	3	0.3	0.6	1.3	0.5
		42M (>15y)	プラセボ (同一の投与)	0	0		4.8	0.2	0.9	2.1	0.7
Baird ら (1995b) ^{c, e} インドネシア	OL	45M (7~59)	PQ:30 mg 隔日 14~19 週	1,260- 1,710	14-19	0	2 ^d	–	3	0	2
		54M (7~43)	CQ:300 mg/週 14~19 週間	0	0		21 ^d	–	4	4	5
Schwartz ら (1999) エチオピア	OL	106	PQ:15 mg/日 (出発 1 日前から 16~22 日間)	255- 345	2-4	1/106	–	–	–	1/106 (1)	1/106 (1)
		19	Dox:100 mg/日 (同一の投与)	0	0	1/19	–	–	–	–	–
Wittmer (1963) 米国	R, db	12	(CQ:300 mg + PQ:45 mg) 週 1 回 15 週間	675	15	0	–	–	1/12 (8.3)	–	–
		12	プラセボ	0	0		1/12 (8.3)	–	–	–	–
Soto ら (1999) コロンビア	R、db、 プラセ ボ	100M	CQ:300 mg 週 1 回 PQ:30 mg/日 (出発 1 日前から 17 週間)	3,600	17	2/100	6/100 (6)				
		51M	プラセボ (同一の投与)	0	0	0	2/51 (4)				
Clayman ら (1952) 米国	OL	20	(CQ:300 mg + PQ:30 mg)/週 52 週間	1,560	52	1/20	軽度				
		20	(CQ:150 mg + PQ:30 mg)/週 2 回 52 週間	3,120	52	1/20	軽度				
Shanks ら (1995) オーストラリア	OL	53M (兵士)	(Dox:100 mg + PQ:7.5 mg)/日 (出発 2 日前から 45 日間)	352.5	7	3/53	–	–	–	4/53 (8)	1/53 (2)

A:食欲不振、AC:腹部仙痛/腹痛 (心窩部痛を含む)、CQ:クロロキン、D:下痢、db:二重盲検試験、Dox:ドキシサイクリン、M:男性、N:悪心、OL:非盲検試験、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、V:嘔吐

a 有害事象/人-20 週

b 有害事象/100 人-週

c 有害事象/人-14~19 週目

d p < 0.001

e Sanofi-Winthrop 社のプリマキン

f Clayman ら (1952) の試験を除く

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 25 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した一般・全身障害、筋骨格障害、感染及び臨床検査に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	食事との経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間 (週)	投与 中止	一般・全身障害			感染	臨床検査	筋骨格障害		
							疲労	倦怠感	発熱	感冒/ インフルエンザ	MetHb ^a (%)	関節痛	悪寒	筋肉痛
							例数/全症例数 (%)							
Baird ら (2001) ^{b, f} インドネシア	OL、R、 プラセボ	97 (14~60)	PQ:30 mg/日 20 週間	4,200	20	0	—	0.33	0.42	0.53	3.5	0.36	0.21	0.45
		149 (12~60)	プラセボ (同一の投与)	0	0		—	0.31	0.64	0.66	—	0.46	0.11	0.49
Fryauff ら (1995) ^c インドネシア	R、db、 プラセボ	43M (>15)	PQ:30 mg/日 50 週間	10,500	50	0	2.2	2	0.5	—	5.8±2.9	2.3	0.2	1.8
		42M (>15)	プラセボ (同一の投与)	0	0		2.7	1.9	0.5		1.2±0.7	2.5	0.5	1.8
Baird ら (1995b) ^{d, f} インドネシア	OL	45M (7~59)	PQ:30 mg 隔日 14~19 週	1,260- 1,710	14-19	0	—	1 ^e	3	—	—	—	0	—
		54M (7~43)	CQ:300 mg/週 14~19 週間	0	0		—	18 ^e	10			—	4	—

CQ:クロロキン、db:二重盲検試験、M:男性、MetHb:メトヘモグロビン血症、OL:非盲検試験、PQ:プリマキン、R:無作為化試験

a メトヘモグロビン値は全ヘモグロビン値に対する割合

b 有害事象/人-20 週

c 有害事象/100 人-週

d 有害事象/人-14~19 週

e p < 0.001

f Sanofi-Winthrop 社からのプリマキン

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 26 - プリマキンを長期投与した健康成人で発現した神経系障害、神経学的障害、精神障害、腎障害、呼吸器障害及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数 (年齢)	食事との経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間 (週)	投与 中止	神経系障害及び 神経学的障害		精神障害	腎障害	呼吸器障害				皮膚障害	
							浮動性 めまい	頭痛			不眠症	息切れ	胸痛	咳嗽	咽喉痛	そう痒症
							例数/全症例数 (%)									
Baird ら (2001) a, g インドネシア	OL、R、 プラセボ	97 (14-60)	PQ:30 mg/日 20 週間	4,200	20	0	0.56	1.01 d	0.15	—	0.15	0.18	0.92 d	0.18 e	0.45	—
		149 (12-60)	プラセボ (同一の投与)	0	0		0.42	1.63 d	0.07		0.33	0.13	1.85 d	0.53 e	0.66	
Fryauff ら (1995) b インドネシア	R、db、 プラセボ	43M (>15)	PQ:30 mg/日 50 週間	10,500	50	0	—	6.2	—	3.5	—	—	3.8	—	—	4
		42M(>15y)	プラセボ (同一の投与)	0	0			5		3.9			2.2			3.5
Baird ら (1995b) c, g インドネシア	OL	45M (7-59)	PQ:30 mg 隔日 14～19 週	1,260- 1,710	14-19	0	—	6 f	—	—	—				—	
		54M (7-43)	CQ:300 mg/週 14～19 週間	0	0			47 f								
Shanks ら (1995) オーストラリア	OL	53M (軍人)	(Dox:100 mg + PQ:7.5 mg)/日 (出発 2 日前から 45 日間)	352.5	7	3/53 (5.7)	—	10/53 (18)	—	—	—				—	
Schwartz ら(1999) エチオピア	OL	106	PQ:15 mg/日 (出発 1 日前から 16～22 日間)	255- 345	2-4	1/106 (1)	—		—	—	—				—	—
		19	Dox:100 mg/日 (同一の投与方法)	0	0	1/19 (5)										1/19 (5.3)
Wittmer (1963) 米国	R, db	12	(CQ:300 mg + PQ:45 mg) 週 1 回 15 週間	675	15	0	—		—	—	—				2/12 (16.7)	—
		12	プラセボ	0	0										1/12 (8.3)	

CQ:クロロキン、db:二重盲検試験、Dox:ドキシサイクリン、M:男性、OL:非盲検試験、PQ:プリマキン、R:無作為化試験

^a 有害事象/人-20 週

^b 発現頻度/100 人-週

^c 発現頻度/人-14~19 週目

^d $p \leq 0.02$

^e $p < 0.01$

^f $p < 0.0001$

^g Sanofi-Winthrop 社のプリマキン

2.1.1.2.2.6.1 プリマキン単独投与とプラセボとの比較

プリマキンとプラセボを比較した3試験では、健康志願者にプリマキン 30 mg 又はプラセボが 16 週間(30)、20 週間 (31)あるいは 50 週間(32)投与された。

投与期間が最短の試験(30)では、軽度の胃腸症状が、プリマキン投与の 4.9% (6/122 例) 又はプラセボ投与の 2% (1/54 例) で発現した (表 24)。プリマキン投与例の 122 例中 3 例 (2.5%、95% CI : -0.2 ~5.2) に腹痛、心窩部痛又は重篤な嘔吐が発現したために投与を中止した。

Baird らの試験(31)では、投与中止に至る有害事象は発現しなかった。投与期間中 (登録時、4 週目、20 週目)、血液学的パラメータは変動したが、平均値は正常範囲内であり、臨床上重要と考えられるものはなかった。試験期間中、メトヘモグロビン血症に起因する症状が発現した症例はいなかった。試験終了時に軽度かつ一過性のメトヘモグロビン血症 (全ヘモグロビン値の平均 3.5% (8.5%未満)) を認めた (表 25) が、メトヘモグロビンは試験終了後 18 日目までに減少した。28 日目には、97 例中 72 例のメトヘモグロビンの平均値は 0.5%であった (0.8%を超えることなかった)。試験終了時点でのメトヘモグロビンの最大値 (8.5%) は、Clayman ら(6)の 15 mg/日×14 日間 (6.1%) 及び 30 mg/日×14 日間 (11.2%) 投与に比べ明らかに高い値ではなかったため (表 14)、投与期間によりメトヘモグロビン血症のリスクが増大することはないと考えられた。頭痛、咳嗽、咽喉痛の発現頻度 (表 26) は、プラセボ群に比べプリマキン群で有意に低かった ($p \leq 0.02$ 、リスク比 <1)。プリマキンは食事と共に投与され、胃腸障害の発現頻度にはプリマキン群及びプラセボ群の間に有意な差はなかった (表 24)。

健康志願者 (43 例) を対象にプリマキンを最もより長く持続して投与した Fryauff らの試験(32)でも類似したデータが得られた。試験の最後に実施した検査により、プリマキンは全血球数、腎機能あるいは肝機能に何ら悪影響を与えないことが示された ($0.8 > p > 0.1$)。尿素のみが、プリマキン (5.1 ± 1.3 mmol/L) よりもプラセボ (4.4 ± 0.9 mmol/L) で若干高かった ($p = 0.03$)。プリマキン投与のメトヘモグロビンの平均値 ($5.8 \pm 2.9\%$) は、プラセボ ($1.2 \pm 0.7\%$) より高く ($p < 0.001$)、その範囲 (1.4 ~13%) も正常値よりも高値であったが、メトヘモグロビン血症の臨床徴候はみられなかった (表 25)。咳嗽とメトヘモグロビンの間に相関関係はなかった ($r = 0.04$)。プリマキン最終投与の 7 日後には、メトヘモグロビン (平均値) は、プリマキン投与例で $2.4 \pm 1.2\%$ (範囲 : 0 ~4.5%、 $p < 0.0001$) に減少した。メトヘモグロビンは健康志願者の 90% (27/30 例) で減少し、その減少率は 51% (範囲 : 21 ~100%) であった。プリマキンの投与と咳嗽 ($p = 0.64$)、息切れ ($p = 0.28$) あるいは疲労 ($p = 0.64$) との間に関連性はなかった。プラセボ投与よりプリマキン投与で多かった咳嗽 ($p = 0.03$) を除き、健康志願者の有害事象の発現頻度は、プリマキン及びプラセボ投与で類似していた (表 24、表 25、表 26)。

2.1.1.2.2.6.2 プリマキン単独投与とクロロキンとの比較

健康志願者 45 例を対象とした Baird らの試験(33)では 7 歳の小児を含めたが、小児集団で特有の副作用は報告されなかった。全般的に、メトヘモグロビン血症の徴候は報告されず、有害事象はクロロキンよりもプリマキンで少なく、腹痛 ($p < 0.001$ 、表 24)、倦怠感 ($p < 0.001$ 、表 25) 及び頭痛 ($p < 0.0001$ 、表 26) に両者間で有意な差を認めた。

2.1.1.2.2.6.3 プリマキン単独投与とドキシサイクリンとの比較

プリマキン（15 mg/日）又はドキシサイクリン（100 mg/日）の 17～23 日間投与による Schwartz らの試験(34)では、何ら重篤な有害事象を認めなかった。プリマキン単独投与及びドキシサイクリン投与での投与中止の頻度は、胃腸障害（表 24）及び皮膚障害（表 26）であり、それぞれ健康志願者の 1%（1/106 例）及び 5%（1/19 例）であった。

2.1.1.2.2.6.4 プリマキンとクロロキンとの併用

Wittmer(35)は、航空機の乗務員（健康志願者各群 12 例）を対象にして、クロロキン（300 mg）とプリマキン（45 mg）/週の 15 週間投与をプラセボと比較して安全性を検討した。両群で、試験期間中、ミクロヘマトクリット及び網状赤血球数は正常範囲内の変動であった（0、6、15 週目）。低酸素症、精神運動、視覚機能に関する忍容性や自覚症状には、試験期間中及び両群間に有意な変動はなかった。軽度～中等度のそう痒症が、プラセボ群の 1 例及びプリマキン群の 2 例で認められ、また、軽度の胃腸障害が、プラセボ群とプリマキン群の両群で認められた（表 24、表 26）。これらのことから、クロロキンとプリマキンの週 1 回の併用による投与は飛行中も安全に使用でき得るとした。

Soto ら(36)は、クロロキン 300 mg とプリマキン 30 mg の週 1 回の併用投与又はプラセボを 17 週間投与した。胃腸症状が、クロロキンとプリマキン併用投与群及びプラセボ群の健康志願者の 6%（6/100 例）及び 4%（2/51 例）でそれぞれ発現した（表 24）。クロロキンとプリマキン併用投与群の症例の 2%（2/100 例）で重篤な嘔吐が発現し投与を中止した。

Clayman ら(6)は、プリマキンの長期投与についても検討した。白人健康志願者 2 群の各 20 例にプリマキン 30 mg とクロロキン 300 mg の週 1 回又はクロロキン 150 mg の週 2 回を 52 週間投与した。赤血球数や白血球数の異常はみられなかった。4 ヶ月後、各群の 1 例に、プリマキン投与後に軽度かつ一過性の腹部仙痛が報告され、その 2 ヶ月後に投与が中止された（表 24）。

2.1.1.2.2.6.5 プリマキンとドキシサイクリンの併用

Shanks ら(37)により、プリマキン（7.5 mg/日）とドキシサイクリン（100 mg/日）47 日間投与した後の副作用が報告された。兵士ら（N=53）で、悪心（8%）及び嘔吐（2%）が発現し（表 24）、また、サンバーン（10%）や頭痛（18%）も発現した（表 26）。特に胃腸症状は、食事なしでドキシサイクリンを投与した時によくみられた。これらの有害事象の発現頻度は、経時的に減少したが、これは、おそらく主として食事後投与及び日光からの防護に関する勧告に従ったことによると考えられた。しかしながら、対象の 6%（3/53 例）で投与法を変更するのに十分に重篤と考えられる有害事象が発現した。

2.1.1.2.2.6.6 結論／考察

長期間プリマキンに曝露された 618 例のうち、11 例がプリマキンに関連する有害事象のために投与を中止した。投与期間中に血液学的パラメータの変動がみられたが、臨床的に重要なものはなかった(31)(6)(32)(35)。さらに、メトヘモグロビン血症の臨床徴候を報告した試験はなかった。

プリマキン 30 mg/日に 50 週間曝露させた Fryauff ら(32)の試験のメトヘモグロビン ($5.8 \pm 2.9\%$) は、Baird ら(31)の 30 mg/日 $\times$ 20 週間投与 (3.5%) とほぼ同様であった。これらのメトヘモグロビンは、プリマキンの標準投与である Clayman ら(6)の 15 mg/日 $\times$ 14 日間投与 ($6.1 \pm 1.7\%$)) 及び 30 mg/日 $\times$ 14 日間投与 ($11.2 \pm 3.6\%$) と比較から大きな違いはなく、プリマキンの投与期間によりメトヘモグロビンが顕著に増加することはないものと考えられた (表 14 及び表 25)。

Baird ら(33)(31)は、Clayman ら(6)が以前報告したように、プリマキンを食事と投与することにより胃腸障害の発現が軽減される可能性があるとして報告している。プリマキンを食事と投与して報告された胃腸障害の 2~8.3%(30)(36)(35)(37)) に比べて、Fryauff ら(32)は、空腹時にプリマキンを投与した男性の 27.3% (6/22 例) で胃腸不快感がみられたと報告した (表 24)。

有害事象の種類は、三日熱マラリア根治治療で報告されたものと類似していたが、Baird (33)らは、有害事象の頻度はプリマキンが投与された健康志願者でクロロキンよりも有意に低いことを示した (胃痛 (2 対 21 件/人-時間 (追跡期間)、 $p < 0.001$)、頭痛 (6 対 47 件/人-時間 (追跡期間)、 $p < 0.0001$)、倦怠感 (1 対 18 件/人-時間 (追跡期間)、($p < 0.001$))。

さらに Baird ら(31)も、プリマキン投与群でプラセボ群よりも有害事象の発現頻度が低いと報告した (咳嗽 (0.9 対 1.9 件/人-時間 (追跡期間)、($p \leq 0.02$))、咽喉痛 (0.2 対 0.5 件/人-時間 (追跡期間)、 $p < 0.001$)、頭痛 (1 対 1.6 件/人-時間 (追跡期間)、($p \leq 0.02$))。対照的に、Fryauff ら(32)は、プリマキンが投与された健康志願者での咳嗽の発現率 (3.8 対 2.2 件/100 人-週、 $p = 0.03$) を除き、有害事象の発現率はプリマキン群又はプラセボ群では類似していると報告した。

このように、G6PD が正常の健康志願者 (33)(31)(32)(34)(30)(36)(35)でのプリマキンの長期投与の忍容性は良好であると考えられた。また、マラリア媒介蚊の刺咬によりマラリアに感染させた三日熱マラリア患者にクロロキンとプリマキンを週 1 回 14 週間投与した場合でも、同様に忍容性は良好であった(6)。

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

- 血液学的パラメータの変動に臨床的な徴候は認められなかった (例：メトヘモグロビン血症の徴候など)。
- プリマキンを長期間投与してもメトヘモグロビンのリスクが増大することはないものと考えられた。
- 有害事象の発現頻度は、咳嗽、頭痛、咽喉痛等を除き、プリマキン投与又はプラセボ投与で同様であった。
- 胃腸障害の発現は、プリマキンを食事と共に投与すると軽減する。

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

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

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

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

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

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

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

すべてのプリマキン投与に関する一般的な注意：

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

2.1.1.2.2.7 G6PD 欠損症での有害事象

G6PD 欠損症例でのプリマキンの有害事象が報告されている (Baird ら (85)、(86)、Cappellini ら (87)、Clyde (88)、Dollery (89)、Hill ら (90)、Howes ら (91)、Luzzatto ら (92)、Myint ら (93)、Vale ら (94))。

G6PD は普遍的に発現した酵素で、赤血球の統合性や機能性に重要な酵素である。X 染色体上に位置する G6PD 遺伝子は、約 187 の既知の変異対立遺伝子を有し、その多くがこの酵素の安定性を低下させる (87)(95)。赤血球には蛋白合成能がないため、その循環血液中の 120 日間の生存期間中に細胞が古くなるにつれ G6PD レベルが低下する。さらに、赤血球は、血液中の外因性及び内因性酸化剤からの酸化ストレスに対して極めて感受性が高い。G6PD 活性が低下した赤血球には、2 つの主要な抗酸化防御因子である還元型グルタチオン (GSH) 及びカタラーゼ及びリスク (溶血) 軽減の維持に必須である G6PD 依存性の NADH 生成の代替経路がない。最も重度の場合、G6PD 欠損症例では急性の溶血性貧血により腎不全が惹起され、その回復に透析や輸血を要することがある。

G6PD 欠損症は、多くのヒト集団に広く分布し、その数は 3 億 5 千万人以上に達する。一般に日本人での G6PD 欠損症患者の割合は約 0.1% と低い (96)。G6PD 欠損症例では、変異型の対立遺伝子が様々な形態の頻度で発現する (87) (91)。大多数の G6PD 欠損症例では臨床的特徴がなく、プリマキンのような溶血を誘発する因子に曝露されるまで症状がない。

プリマキン誘発性の溶血は、最初にアフリカ系アメリカ人で報告され、プリマキンの有効性及び安全性の試験では「感受性の高い」症例と呼ばれていた (2.1.1.2.1 項 (5) 及び 2.1.1.2.2.1 項 (13)(97))。プリマキンに対する高い感受性は、後に G6PD の欠損によるものであり (98) (99)、老化した赤血球が幼若赤血球よりも感受性が高く自己限定的 (39) であることが判明した (40)。

変異対立遺伝子 187 のうち、プリマキンに対する感受性は、主に以下の 3 種の G6PD 対立遺伝子の変異型によると報告されている (100)(91):

- アフリカ系 A-変異型 (G202A/A376G)、サハラ以南のアフリカ地域の住民に高頻度に認められる。酵素活性は正常レベルの約 10% に低下。
- 地中海系 B-変異型 (C563T)、ソラマメ中毒との関連性が知られている。酵素活性が正常レベルの 1% 未満に低下。
- Mahidol 変異型 (G487A)、ミャンマー/ビルマの多くの G6PD 欠損症の集団にて優勢であり、またタイでも高頻度にみられる。酵素活性は正常レベルの 5~32% に低下。

1989 年、WHO ワーキンググループ (WHO 1989) は、赤血球中の酵素活性及び臨床的特徴により G6PD 変異型を分類した。WHO は、中等度欠損変異型をクラス III に含めたが、1994 年に Beutler (101) は、広範囲にわたる残存酵素活性 (10~60%) にしたがって、潜在的である G6PD 欠損症をこのクラスに「軽度」として追加した:

- クラス I: 慢性非球状赤血球性溶血性貧血 (CNSHA) に関係する重度の欠損型

- クラスⅡ：残存酵素活性 10%未満の変異型で、一般的な地中海 B-変異型及び一般的な重度東洋変異型を含む
- クラスⅢ：軽度～中等度欠損変異型（10～60%残存酵素活性）及び一般的なアフリカ系型（A-変異型）を含む。
- クラスⅣ：正常活性の変異型（60～150%残存酵素活性）。
- クラスⅤ：活性が亢進した変異型。

WHO ワーキンググループは（WHO 1989）、アフリカ系 A-変異型の患者にはプリマキン 15 mg/日の 14 日間又は 45 mg/週の 8 週間のような用量を減らした管理下の投与を推奨している。WHO ガイドライン 2010 (3)は、軽度～中等度の G6PD 欠損症患者にクロロキン及びプリマキン（0.75 mg/kg）の週 1 回投与の 8 週間投与を推奨し、重度の G6PD 欠損症患者には禁忌としているが、一方では、プリマキンの週 1 回投与を軽度の G6PD 欠損症患者に推奨している。なお、プリマキン投与前の G6PD 検査が推奨されている。

さらに、2011 年に Baird (100) 及び 2013 年に Howes ら(91)(102)は、G6PD 欠損症を WHO の 1989 年の分類（WHO 1989）の特定のクラスに割り当てることは困難であることを強調した。WHO が 1989 年に定義した分類クラスは不明確で有用でないと示唆した Luzzatto ら(103)にしたがって、近年、Howes ら(91)(102)は、G6PD 対立遺伝子をその臨床的特徴により分類することを提唱している：

- タイプ 1：残存酵素活性 10%未満、重度かつ慢性非球状赤血球性溶血性貧血（CNSHA）
- タイプ 2：残存酵素活性 10～50%未満。外因性の要因に曝露するまで多様で無症状。急性溶血性貧血のリスクを有する者
- タイプ 3：残存酵素活性 50%超の正常変異型

この新規分類では、タイプ 2 の変異型は WHO 1989 のクラスⅡ及びⅢに相当し、タイプⅠと比較して、プリマキン投与による急性の溶血性貧血を発現するリスクが高い。

2.1.1.2.2.7.1 プリマキンを単独投与した G6PD 欠損症での有害事象

高感受性又は G6PD 正常及び非感受性の健康志願者に、高感受性又は G6PD 欠損の血球を投与した Dern ら(39)(38)、Beutler ら(40) 及び Aung-Than-Batu ら(47)の 試験に加えて、プロスペクティブな 8 試験(Alving ら(42)、Charoenlarp ら(48)、Degowin ら(44)、Everett ら(49)、Fisher ら(45)、Flanagan ら(41)、Kellermeyer ら(43)、Wilairatana ら(50))及び症例報告（Carr ら(46)）により、プリマキン単独投与時の G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者での有害事象が報告されている。

その有害事象の要約を表 27 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 27 - プリマキンを単独投与した G 6PD 欠損の健康志願者又は三日熱マラリア患者での有害事象

試験及び 実施地域	試験 デザイン	症例数（年齢）	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間	投与 中止	血液及びリンパ系障害		臨床検査		
								溶血	網状赤血 球増加症	Hct 減少(%)	Hb 減少 >1%	網状赤血 球増加
Dern ら (1954b) 米国	OL	3 高感受性 + 感受性なし ⁵¹ [Cr] RBC ^a	HV	PQ:30 mg/日を 7～14 日間	210-420	7-14d	0	-	-	7 日後に -40～ 60% 溶血	-	-
Dern ら (1954a) 米国	OL	6 高感受性 + ⁵¹ [Cr] RBC ^b	HV	PQ:30 mg/日を 50～135 日間	1,500- 4,050	50-135 d	0	あり	あり	あり	あり	あり
		2 高感受性 + 8 感受性なし ⁵¹ [Cr] RBC ^b		-				-	-	-	-	
		4 高感受性 + 1 感受性なし ⁵¹ [Cr] RBC ^c		-				-	-	-	-	
Beutler ら (1954) 米国	OL	1 高感受性 + ⁵³ [Fe]IV 注射	HV	PQ:30 mg/日を 6 日間 IV 注射後 21 日目(i) PQ:30 mg/日を 6 日間 IV 注射後 76 日目(ii)	180	6 d	0	なし ⁵³ [Fe]血球 あり ⁵³ [Fe]血球	-	-	-	-
Flanagan ら (1958) 米国	OL	3 高感受性 ⁵¹ [Cr] RBC ^d	HV	PQ:30 mg/日を 35 日間	1,050	35 d	0	あり	あり	あり	-	あり
				PQ:30 mg/日を 52 週間	10,920	52 w	1 重篤	-	-	-	-	
Alving ら (1960) 米国	OL, CO	1 高感受性	HV	PQ:30 mg/日を >120 日間	> 3,600	120 d	0	1/1	1/1	あり	-	あり
				PQ:15 mg/日を 14 日間	210	14 d		1/1 軽度	-	あり	-	-
				PQ:30 mg/日を 14 日間	420	1/1		-	あり	-	-	
				PQ:45 mg/週を 8 週間	360	8 w		-	-	軽度	-	-
				PQ:60 mg/週を 8 週間	480	あり		-	軽度	-	-	
Kellermeyer ら (1961) 米国	OL	3 高感受性	HV	PQ:30 mg/日を 40 日間(i) 4 ヶ月間の投与中止後同一用量を再投与(ii)	>1,200	>40 d	0	軽度(i) なし(ii)	あり(i) なし(ii)	あり(i) なし(ii)	あり(i) なし(ii)	あり(i) なし(ii)
		3 高感受性		PQ:30 mg/日を 5～52 週間(i)、次いで PQ:120～240 mg/日を 10 日間(ii)	1,050- 10,950	5-52 w		軽度(i) 軽度(ii)	あり(i) あり(ii)	あり(i) あり(ii)	あり(i) あり(ii)	あり(i) あり(ii)
		3 高感受性		PQ:60 mg/日を 4 ヶ月間、次いで PQ:120 mg/日を 4 ヶ月間	7,200- 14,400	8 m		軽度	わずか	なし	なし	わずか

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

試験及び実施地域	試験デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間	投与 中止	血液及びリンパ系障害		臨床検査		
								溶血	網状赤血球増加症	Hct 減少 (%)	Hb 減少 >1%	網状赤血球増加
Degowin ら (1966) 米国	OL, CO	>1 G6PDd	HV	PQ:30 mg/日を 14～18 日間	420-540	14-18 d	0	あり	あり	あり	-	あり
				ジアフェニルスルホン : 30～100 mg を 21 日間	0	0		あり 軽度	あり	あり	-	あり
Fisher ら (1970) 米国	OL	2 G6PDd	P	PQ:15 mg/日を 14 日間	210	14 d	0	1/2 軽度	-	-	1/2 軽度	-
Carr ら (2005) 米国	CR	1 アフリカ系アメリカ人 1 アジア系アメリカ人	HV	PQ:30 mg/日を 7～10 日間	210-300	7-10 d	2	あり あり	- あり	-11.6 -	-3.5 g/dL あり	- +8.4%
Aung-Thun-Batu ら (1970)	OL	1 ミャンマー人 G6PDd 又は 1 インド人 G6PDd ⁵¹ [Cr] RBC ^e	HV	G6PD 正常例 2 例に PQ15 mg/日を 14 日間投与。さらに、そのうち 1 例では PQ30 mg/日を 5 日間投与	210-360	14-19 d	0	あり	-	なし	-	-
Charoenlarp ら (1973) タイ	OL	3 G6PDd タイ人 (36-46)	HV	PQ:15 mg/日を 14 日間 1 回反復投与	210	14 d	0	3/3 中等度	あり	-9 ～ -13	-	あり
Everett ら (1977) タイ	OL	31 15 G6PD ^{Mahidol}	HV	PQ:15 mg/日を 14 日間	210	14 d	0	なし あり	- -	-1 ^f -9 ^f	- -	- -
Wilairatana ら (1999) タイ	OL	1 G6PD タイ人	P	PQ:30 mg/日を 14 日間	420	14 d	0 ^g	-	-	-11	-	-

CO:クロスオーバー試験、CR:症例報告、d:日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、m:月、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、RBC:赤血球、w:週

a 健康なアフリカ系アメリカ人 3 例又は非感受性症例の RBC の非感受性及び高感受性の症例への投与、Hct:ヘマトクリット、Hb:ヘモグロビン

b 高感受性 1 症例の RBC

c RBC の再投与前に平衡相に達した PQ (30 mg/日) 投与例の高感受性症例からの RBC

d 標識した RBC を提供者に再投与した

e 標識した RBC を提供者の 1 例及び G6PD 正常例に再投与した

f p < 0.0001

g 輸血のために一時的に投与中止

民族的要因から、プロスペクティブな試験の症例は、タイプ A(42)(40)(46)(44)(39)(38)(45)(41)(43)又は Mahidol 異型(46)(48)(49)(50)の G6PD 欠損症であったと考えられる。

2.1.1.2.2.7.1.1 アフリカ系の G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者

Dern ら(38)は、最初の試験で赤血球の感受性の程度を解析した。高感受性のアフリカ系アメリカ人 3 例の赤血球を $^{51}\text{[Cr]}$ で標識し、非感受性のアフリカ系アメリカ人又は白人そして血液提供者へ輸血し、4～7 日後に、半数の症例にプリマキン (30 mg/日) を 7～14 日間投与した。投与 7 日後に標識した赤血球の溶血率は 40～60%と推定された。しかしながら、ヘモグロビンやヘマトクリットのレベルは安定したままであった。次の試験では、非感受性例の赤血球を $^{51}\text{[Cr]}$ で標識し、プリマキンを投与した非感受性又は高感受性例へ輸血したが、いずれの症例でも標識した赤血球で溶血しなかったが、高感受性例の赤血球は溶血した。プリマキンにより誘発された溶血は、赤血球特有であることを示した。

また、Dern らは、高感受性のアフリカ系アメリカ人 6 例にプリマキン 30 mg を 50～135 日間投与して、ヘモグロビンのレベルを観察して溶血の経過を、さらに、 $^{51}\text{[Cr]}$ で標識した赤血球を用いて赤血球の残存を検討した(39)。以下の 3 つの相が特定された：急性期の溶血相、その後の完全な回復相及び平衡相 (2.1.1.2.2.7.1.3 項を参照)。

プリマキン (30 mg/日) を様々な期間 (0～30 日間) 投与した非感受性 8 例及び高感受性 2 例に高感受性例から輸血し赤血球輸血後もプリマキンを投与して、 $^{51}\text{[Cr]}$ で標識した赤血球を追跡して、長期投与時の溶血能を特徴づけようと試みた。溶血率には変化がなく、長期投与期間中の溶血能には変化がないことが示された。平衡相に達しプリマキン (30 mg/日) が投与された 4 例の高感受性例から得られ、プリマキン投与を開始した提供者又は非感受性例に輸血した $^{51}\text{[Cr]}$ 赤血球の経過を検討した。再び、溶血率の上昇がみられず、赤血球のプリマキンに対する忍容性が生じたかあるいは感受性が除去されたことが示された。

Beutler ら(40)は、高感受性例を対象に新規に形成された赤血球のみに取り込まれる同位体である $^{59}\text{[Fe]}$ の静脈内投与の特性を利用した。高感受性例に $^{59}\text{[Fe]}$ を投与後 21 日又は 76 日にプリマキン (30 mg/日を 6 日間) を投与した。 $^{59}\text{[Fe]}$ 赤血球は、2 回目のプリマキンの投与後に溶血を示したため、新しい赤血球 (8～21 日) は、溶血誘発因子であるプリマキンに対する感受性を持たないことを示した。古い赤血球は、Carson ら(98)による G6PD 活性に関連した酵素欠損をもたらすことが示唆された。

Flanagan ら(41)は、アフリカ系アメリカ人健康志願者 3 例にプリマキン 30 mg/日を 35 日間投与して、安全性を検討した。赤血球は $^{51}\text{[Cr]}$ で標識し、その生存を追跡した。最初の 3 日間に、プリマキンにより GSH が急低下し、赤血球から GSH が消滅し、その後 4 日目～12 日目にヘマトクリットの急速な減少と赤血球の破壊を特徴とする溶血が誘発された。12 日目までの溶血が発現している間に、GSH は急激に上昇して正常レベルまで回復した。しかしながら、網状赤血球増加症は、並行して 4 日目又は 5 日目に始まり、9 日目にピークに達し、溶血の経過を自己限定的にした。また、アフリカ系アメリカ

人志願者 1 例にプリマキン 30 mg/日の長期投与（52 週間）が管理下に行われた。最初の自己限定的な溶血の後に、血液学的パラメータは、投与期間中安定した。さらに、G6PD 欠損赤血球の *in vitro* 試験では、ハインツ小体の形成が目立った。

Alving ら(42)は、高感受性のアフリカ系アメリカ人健康志願者 1 例に、赤血球が溶血に対する感受性を回復するよう 6 ヶ月間隔で異なる用量のプリマキンを単独投与して有害事象を検討した。以前、Flanagan ら(41)が示したように、Alving らの試験では、プリマキン 30 mg/日が高感受性志願者に投与され 3～4 日間で自己限定的な溶血を生じ、約 7 日間持続したことを示した。プリマキン投与中でも、網状赤血球増加は溶血を回復させた。プリマキン 15 mg/日投与時に、高感受性例では、30 mg/日の 14 日間投与よりも軽度の溶血を認めた。ヘマトクリットの減少は、15 mg/日投与（約 -5～10%）では 30 mg/日（約 -10～15%）よりも約 1/2 低く、プリマキンの用量に依存的であることを示した。しかしながら、45 mg の週 1 回の 8 週間投与では、溶血を生じることはなく、ヘマトクリットの減少もプリマキン 15 mg/日投与よりも小さかった。Alving ら(42)は、異なるプリマキンの投与量（60、45、30 mg）の週 1 回投与の有効性を 4-アミノキノリンの標準量の 8 週間投与と併用して、高感受性の三日熱マラリア症例（それぞれ 51、40 及び 61 例）を対象に検討した。プリマキン 60、45 及び 30 mg 投与例の高感受性患者の 6%、10%及び 56%が治療に失敗し、三日熱マラリアの根治治療のためにはプリマキンの総投与量を考慮すべきであることが示唆された。プリマキン 60 mg 投与よりも 45 mg 投与の安全性が良好であるので、Alving ら(42)は、三日熱マラリアの治療には、血中シズント薬と併用したプリマキン 45 mg/週の 8 週間投与が高感受性の患者に安全かつ有効であり得る報告した。

Kellermeyer らは、プリマキン 30 mg/日を投与した健康なアフリカ系アメリカ人 3 例を対象にプリマキンにより生じた溶血の経過を検討した(43)。その結果、溶血が自己限定的であることが判明し、以前の Dern ら(39)及び Alving ら(42)のデータが確認された。4 ヶ月間の投与中止後に、プリマキン(30 mg/日)を再投与した時には、溶血は生じなかった。これは耐性相と呼ばれている。

次いで、回復相と耐性相の間の溶血に対する赤血球の相対的な感受性が検討された。以前にプリマキン投与による自己限定的な溶血を生じた健康なアフリカ系アメリカ人志願者 6 例に、様々な用量のプリマキンを投与した。プリマキン 120～240 mg/日を 3 例に回復後に投与し、2 回目の溶血を生じ、高用量のプリマキン投与は回復相を妨げることを示した。

プリマキン 60 及び 120 mg/日が 3 例に 4 ヶ月コースで 2 回投与され、⁵¹[Cr] で標識した赤血球が、この期間の最終の 3 週間に追跡調査された。3 例では、プリマキンを投与しない場合でも、正常よりも赤血球の生存期間がわずかに短く Beutler ら(40)により報告された軽度の無症候性溶血が確認された。また、G6PD 正常者にプリマキンの高用量投与（120、180、240 mg/日を 2～4 日間）により、臨床上重要ではない軽度の溶血のみが生じた（2.1.1.2.2.5項を参照）。また、Alving ら(42)のデータによると、溶血の程度はプリマキンの用量に依存的であった。

Fisher らの臨床試験(45)では、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 2 例のうちの 1 例で、自己限定性の溶血性貧血を生じたが、ヘモグロビンが 9 g/L を超えていたため、投与中止を要することはなかった。さらに、クロロキン及びプリマキンの週 1 回 8 週間併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 6 例で溶血は生じなかった (2.1.1.2.2.7.2.6 項を参照)。

Degowin らも、ジアフェニルスルホンの臨床試験で、G6PD 正常及び欠損症の健康志願者を対象にジアフェニルスルホン (30~100 mg/日を 21 日間) 及びプリマキン (30 mg/日を 14~18 日間) の溶血に及ぼす影響を比較検討した(44)。彼らは、溶血と投与量 (mg/kg/日) の関連性を検討し、G6PD 欠損症例では、プリマキンは、ジアフェニルスルホンよりも、より重度の溶血を誘発したが、G6PD 正常例では、これと逆であったと報告している。

Carr らは、イラクから帰還後にプリマキン (用量未記載、30 mg/日の可能性が高い) が 1 週間予防投与されたアフリカ系アメリカ人兵士 (後に、潜在性の G6PD 欠損症 A-変異型と特定された) で、入院時に発熱、悪寒、びまん性筋肉痛、悪心、頭痛、湿性咳嗽を認めた(46)と報告している。当該症例は、アセトアミノフェン (パラセタモール) を投与されて退院し、プリマキンの投与を完了するよう勧められたが、その 3 日後に暗色便と尿、下肢浮腫、頭痛及び慢性咳嗽のため来院した。ヘマトクリットの減少 (-11.6%)、ヘモグロビンの減少 (-3.5 g/dL) 及び白血球増加症を認めた。注目すべきことは、本症例では、プリマキンとアセトアミノフェンの併用投与が溶血の重症度を高めた可能性があるが (5.3.2 項を参照)、この溶血も自己限定的であった。本試験では、溶血性貧血のために 2 例でプリマキンの投与が中止された。

2.1.1.2.2.7.1.2 東洋系 G6PD 欠損症の健康志願者又は三日熱マラリア患者

Everett らは、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した Mahidol 型の G6PD 欠損症の健康志願者 15 例のヘマトクリットの減少 (-9%) は、G6PD 正常の健康志願者 31 例 (-1%) と比較して、有意に大きかった ($p < 0.0001$) と報告している(49)。Charoenlarp らは、タイ人の G6PD 欠損症の健康志願者 3 例に、1 ヶ月間隔で 2 回、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与し、その安全性を検討した(48)。志願者全例で、それぞれのプリマキンの投与中に中等度の溶血が発現した。ヘマトクリットが 9~13%減少したが、溶血後 2~3 日に始まった網状赤血球増加により自己限定的であった。しかしながら、プリマキン 15 mg を投与した Mahidol 欠損症での溶血の程度は、プリマキン 30 mg を投与した G6PD A-変異型の健康志願者のそれに相当すると考えられた(42)。Wilairatana ら(50)は、タイ人の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者 1 例にプリマキン 30 mg/日の 4 回目の投与後に、ヘマトクリットの減少(-11%) を認めたが、溶血の確定診断はされなかった。プリマキンの投与は、輸血処置のために一時的に中止されたが、その後患者は有害事象を発現することなく投与を完了した。

Aung-Tham-Batu ら(47)は、ミャンマー人及びインド人の G6PD 欠損症の各 1 例の血液約 20~30 mL を $^{51}\text{[Cr]}$ で標識し、G6PD 正常のミャンマー人の 2 例に輸血し、6 日目と 7 日目に降に標準量 (15 mg/日

×14日間)のプリマキンを投与した(1例では15 mg/日×14日間+30 mg/日×5日間)。対照として、G6PD 欠損症の1例に自らの⁵¹[Cr] 標識赤血球 15 mL を注射し、薬剤は何も投与しなかった。対照と比較して、G6PD 正常例2例で、G6PD 欠損血球の34~48%に溶血を認めたが、ヘマトクリットは減少しなかった。プリマキン 15 mg の投与例で誘発された溶血の程度は、Alving ら(42)のプリマキン 30 mg (2倍量)が投与された G6PD 欠損症の1例と同程度であると考えられた。

Carr(46)らは、イラクからの帰還後にプリマキンの予防投与(用量未記載、30 mg/日の可能性が高い)をした1例の東洋系アメリカ人兵士(後に G6PD 欠損症が診断された)で腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振、頭痛、黄色皮膚及び黄色眼、暗色尿を認めたと報告している。血液検査の結果、顕著な白血球増加症、貧血(ヘモグロビン: 11.2 g/dL)及び網状赤血球増加症(8.4%)が認められたが、この溶血は自己限定的であった。当該症例では、頭痛軽減のためにイブプロフェンが投与されていた。

2.1.1.2.2.7.1.3 結論／考察

アフリカ系の潜在的な A-変異型の G6PD 欠損症例を対象にした試験により、プリマキンの急性の溶血性貧血には3つの相が存在することが判明した(42)(39)(41)(43)。初めに、重大なヘマトクリット減少、赤血球破壊及び着色尿のみられる急性相(7~12日間)、次いで網状赤血球増加症が発現してヘマトクリットが正常レベルに増加する回復相、最終的にプリマキンの投与中、網状赤血球増加症により溶血とのバランスが保たれる平衡相である。また、Kellermeyer らも、骨髄が反応する限り網状赤血球増加により補填される一定の軽度の溶血を特徴とする耐性相について報告している(43)。さらに Alving ら(42)及び Kellermeyer ら(43)は、ヘマトクリット減少及び溶血の重症度はプリマキンの用量に依存的であることを示した。

しかしながら、異なる又は同一の G6PD 欠損の変異型を有する個体間での変動が大きいため、プリマキンによるヘマトクリット減少及び溶血の程度を投与量に基づいて予測することはできなかった(42)(48)(49)(50)。

全般的に、これらの試験は、様々な欠損型の G6PD 欠損症例で、プリマキンの単独投与(15~30 mg/日を最長 135 日間)により軽度~中等度の溶血が生じたことを示した(42)(46)(48)(44)(39)(38)(49)(45)(41)(43)(50)。投与期間中、症例を経過観察しながら管理下に投与するという前提であれば、プリマキンの投与は安全であるとされている。Beutler ら(40)は、溶血の場合には、プリマキンの投与を中止すべきであると述べている。Myat-Phone-Kyaw ら(104)は、G6PD 欠損症のマラリア患者 22 例(B 変異型 20 例及びミャンマー変異型 2 例)を対象としたプリマキン 45 mg/週の 8 週間投与は安全であったと報告している(104)。これらのことから、様々な欠損型(A-、B-、ミャンマー型)の G6PD 欠損症では、プリマキンの毎日投与よりもプリマキン週 1 回投与がより安全であると報告している。

Global Health Group (2014) では、G6PD 欠損症を含め、プリマキンを毎日又は週 1 回単独投与した集団投与試験(N=24,000~500,000)の 2 試験(未公表)が報告され、Kondrashin は、プリマキンが毎

日投与された患者（プリマキンの総投与量は 210 mg）での溶血の発現率は 1%以下であったと報告し、Rieckmann は、プリマキンの週 1 回投与の患者（45～60 mg/週 を 8～12 週間投与）では、ヘモグロビン値がわずかに変動した（1 週目及び 2 週目に最大-2 g%低値となり、3 週目までに増加し最終的に 1 g% 高値になった）と報告した（(105)（当該文献中の表 3 を参照））。さらに Archambeault らは、プリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した米軍兵士 415,340 例のうち、溶血性貧血は 1 例のみで発現した(7)と報告している（2.1.1.2.2.1項を参照）。

G6PD 欠損症を対象としたプリマキン単独投与

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

2.1.1.2.2.7.2 プリマキン及びクロロキン、アモジアキン又はアーテスネートを併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者での有害事象

プリマキンは、三日熱マラリアの根治治療のために殺シズント薬を用いる必要があり、G6PD 欠損症の患者を対象にプリマキンと殺シズント薬との併用投与又は前投与した時の有害事象が下記の臨床試験で検討されてきた。

ープリマキン及びクロロキン週 1 回併用投与による有害事象：Brewer ら (51)、Buchachart ら(60)、George ら(54)、Jones ら(13)、Karwacki ら(58)、Khoo(56)、Krudsood ら(20)、Looareesuwan ら(106)、Pannacciulli ら(52)

ークロロキンを前投与した後のプリマキン投与による有害事象：Bangchang(57)、Ramos ら(59)、Stevenson ら(55)、Ziai ら(53)

ープリマキン及びアモジアキン週 1 回併用投与による有害事象：Cahn ら(62)

ーアーテスネートの前投与した後のプリマキン投与による有害事象：Silachamroon (63)

これらの臨床試験は、米国(51) (62)(54)(13)(55)、イタリア(52)、イラン(53)、マレーシア(56)、タイ(57)(15)(58)(20)(106)(63) 及びブラジル(59)で実施された。

有害事象の要約を表 28、表 29 及び表 30 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 28 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者での血液障害に関連する有害事象の発現状況

試験及び実施地域	試験のデザイン	症例数 (年齢)	HV/P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与期間	投与中止	血液及びリンパ系障害					血液臨床検査	
								貧血	チアノーゼ	溶血	白血球増加症	網状赤血球増加症	Hct 減少 (%) ^a	Hb 減少 ^a
								例数/全症例数 (%)						
Brewer ら (1967) ^b 米国	OL	8 G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 8 週間 投与群 I	360	8 w	0	-	-	最小無	-	-	-4.1	-1.6%
		8 G6PDd		(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 2 回を 8 週間 投与群 II	720			-	-	症状より急性	-	-	-6.7	-2.4%
		8 G6PDd		(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 4 週間; 週 2 回を 4 週間 投与群 III	540			-	-	1/8 重度	-	-	-5.9	-2.0%
Pannacciulli ら (1969) イタリア	OL	25 ^c G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 1~2 週間	45-90	1-2 w	0	-	-	19/25	-	-	-9.6 (19/25)	-
		3 ^c		(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 3 週間	135	3 w		-	-	0	-	-	-	-
Ziai ら (1967) イラン	OL	4 G6PDd (24-27)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 22.5-45 mg)/週を 4 週間以上	≥90	≥4 w	1/4	-	-	4/4	-	-	-11.5 (2/4)	-3.4 g (4/4)
George ら (1967) 米国	CR	4 G6PDd 2A-, 2B-	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	4/4	-	-	4/4	-	-	-8-23 (範囲)	-
Stevenson ら (1970) 米国	CR	1 G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	1/1	-	-	1/1 軽度	-	-	-	-
Khoo ら (1981) マレーシア	R	14 G6PDd	P	CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
		16 ^d G6PDd		CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 (PQ: 15~25 mg/日を 3~14 日間)	75 - 210	14 d	5/16 (3 bt)	-	-	5/16 (3 bt)	-	≤8% (5/16)	-	-1-5 g/dL
Bangchang ら (1994) タイ	OL	13 (19-34)	P	CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 PQ:15 mg を 14 日間	210 ST	14 d	0	-	-	0	-	-	-	-
		13 G6PDd (19-35)		CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 PQ:15 mg を 14 日間				-	-	13/13 ^e	-	-	減少 (4 日目~7 日目)	-
Jones ら (1953) 米国	ローテーション	17 高感受性	P	(CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与+ PQ: 10~20 mg/日を 14 日間)	≤210	14 d	0	-	-	-	-	-	-	-
		14 高感受性		(CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 + PQ: 20 mg/日を 14 日間)	280			-	-	1/14 (bt)	-	-	-	-5.2 g (1/14, d 8)

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

試験及び 実施地域	試験 の デザ イン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投与量 (mg)	PQ 投与 期間	投与 中止	血液及びリンパ系障害					血液臨床検査	
								貧血	チアノ ーゼ	溶血	白血球増 加症	網状赤血球 増加症	Hct 減少 (%) ^a	Hb 減少 ^a
								例数/全症例数 (%)						
Krudsood ら (2006) タイ	R, OL	4 G6PDd (25±7)	P	CQ: 30 mg/kg を 3 日間 PQ:30 mg/日を 7 日間	210	7 d	0	-					≈18	-
Karwacki ら (1989) タイ	CR	1 G6PDd	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:15 mg/日を 14 日間、投与中止前 に 3 回のみ投与	210 ST	3 d	1/1	-	-	1/1 bt TD	-	-	19 (底値)	-
Ramos ら (2010) ブラジル	CR	18 G6PDd (10A/8 C)	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:30 mg/日を 7 日間	210	7 d	10/10 (7 bt)	-	3/18 ^f	10/10 (7 bt)	6/10	-	-	-
Buchachart ら (2001) ^g タイ	OL	22 G6DP ^{Mahidol} (23±8)	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:15 mg/日を 14 日間	210 ST	14 d	0	軽度 22/22	-	-	-	-	-24.5±13.9 (d 7)	-
Silachamroon ら (2003) タイ	R	18 G6PDd	P	AS:200 mg 1 日目 + 100 mg/日を 5 又 は 7 日間 PQ:30 mg/日を 14 日間	420	14 d	4/18	-	-	4/18	-	-	-8-16 (4/18)	-

A :成人、A-:G6PDd A- 変異型; AS:アーテスネート、AQ:アモジアキン、bt:輸血、B-: G6PDd B-変異型、C:小児、CR:症例報告、CQ:クロロキン、d: 日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、Hb:ヘモグロビン、Hct:ヘマトクリット、HV:健康志願者、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、ST:標準投与、w:週

a 最大の Hct 又は Hb 減少の平均値は範囲

b 米陸軍 (Medical Research and Development Command) から PQ

c サルデーニャ人

d 熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア患者;

e ヘマトクリットの減少から診断された溶血

f 小児 8 例を含む

g タイ政府の医薬品機関からのプリマキン

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 29 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者での胃腸、一般、筋骨格系、神経系、精神障害、感染に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験の デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	PQ 投与 期間	投与 中止	胃腸障害				一般・ 全身障害		感染	筋骨格系 障害	神経系障害		精神障害	
								AC	A	N	V	蒼白	発熱		下肢痛	浮動性めまい	頭痛	不眠症	神経過敏
								例数/全症例数（％）											
Brewer ら (1967) ^a 米国	OL	8 G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 8 週間	360	8 w	0	1/8	-	-	-	-	-	-	-	1/8	1/8		
		8 G6PDd		(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 2 回を 8 週間	720			-	-	-	-	-	1/8	-	-				
		8 G6P Dd		(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg) 週 1 回を 4 週間及び 週 2 回を 4 週間	540			-	-	-	-	-	1/8	1/8	-	-			
Ziai ら (1967) イラン	OL	4 G6PDd (24-27)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 22.5- 45 mg)/週を 4 週間以上	≥90	≥4 w	1/4	-	1/4	-	-	4/4	-	-	1/4	1/4	2/4	-	
George ら (1967) 米国	CR	4 G6PDd 2A-, 2B-	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	4/4	-	-	1/4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Stevenson ら (1970) 米国	CR	1 G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	-		
Karwacki ら (1989) タイ	CR	1 G6PDd	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:15 mg/日を 14 日間、投 与中止前に 3 回のみ投与	210 ST	3 d	1/1	-	-	-	1/1	1/1	-	-	-	-	-		
Ramos ら (2010) ブラジル	CR	18 G6PDd (10A/8C)	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:30 mg/日を 7 日間	210	7 d	10/10	-	-	-	10/18 ^b	17/18 ^b	12/18 ^b	-	-	-	-		

A :成人、A:食欲不振、A-:G6PDd A-変異型、AC:腹部仙痛又は疼痛、B-:G6PDd B-変異型、C:小児、CR:症例報告、CQ:クロロキン、d:日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、ST:、標準投与、V:嘔吐、w:週。

^a 米陸軍 (Medical Research and Development Command) からのプリマキン

^b 小児 8 例を含む

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 30 - プリマキンとクロロキンを前投与又は併用投与した G6PD 欠損三日熱マラリア患者又は健康志願者での腎及び尿路障害、臨床検査、
皮膚障害に関連する有害事象の発現状況

試験及び 実施地域	試験の デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投与 量 (mg)	PQ 投与 期間	投与 中止	腎及び尿路障害				臨床 検査	皮膚障害				
								着色尿	乏尿	腎不全	尿毒症	BUN	血管浮 腫	そう痒 症	蕁麻疹	黄色皮 膚	血清ビリルビン 増加
								例数/全症例数 (%)									
Ziai ら (1967) イラン	OL	4 G6PDd (24-27)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 22.5-45 mg)/ 週を 4 週間以上	≥90	≥4 w	1/4	4/4	-	-	-	-	-	-	2/4	-	
George ら (1967) 米国	CR	4 G6PDd 2A-, 2B-	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	4/4	-				-	-	-	-	2/4	増加
Stevenson ら (1970) 米国	CR	1 G6PDd	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)	45	1 d	1/1	1/1	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	-	-
Khoo ら (1981) マレーシア	R	14 G6PDd 16 G6PDd	P	CQ: 1,500 mg を 3 日間	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 (PQ: 25 mg/日を 3 日間) ^a (PQ: 15 mg/日を 14 日間) ^b	75 - 210	14 d	5/16	5/16	-	2/16	1/16	2/14	-	-	-	-	3 mg/dL まで上 昇
Karwacki ら (1989) タイ	CR	1 G6PDd	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:15 mg/日を 14 日間、投与中 止前に 3 回のみ投与	210 ST	3 d	1/1	1/1	1/1 無尿	1/1	1/1	高い 上昇	-				
Ramos ら (2010) ブラジル	CR	18 G6PDd 10 A/8 C	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:30 mg/日を 7 日間	210	7 d	10/10	14/18 ^c	1/18 ^c	3/18 ^c	-	-	-	-	-	18/18 ^c	-

A:成人、A-:G6PDd A-変異型; B-: G6PDd B-変異型、BUN:血中尿素窒素、C:小児、CR:症例報告、CQ:クロロキン、d:日、G6PDd、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、P:患者、OL:非盲検試験、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、ST:標準投与、w:週、

^a 熱帯熱マラリア患者

^b 三日熱マラリア患者

^c 小児 8 例を含む 18 例

2.1.1.2.2.7.2.1 白人、アフリカ系アメリカ人及び地中海人種の G6PD 欠損変異型（潜在性 A-及び B-変異型）を対象に検討したクロロキン及びプリマキンの週 1 回投与

Brewer ら (51) は、G6PD 欠損症のアフリカ系アメリカ人健康志願者（各群 8 例）を対象に 3 用量のプリマキンとクロロキンの併用投与の安全性を評価した。投与群 I ではプリマキン 45 mg とクロロキン 300 mg を週 1 回、投与群 II では週 2 回を 8 週間、投与群 III では週 1 回投与を 4 週間投与後に週 2 回 4 週間投与した。

投与群 I の多くの症例で無症状の溶血が生じたが、投与群 II ではより急性かつ著しい溶血が生じた。

ヘマトクリットの減少は、投与群 II (-6.7%) が投与群 I (-4.1%) よりも大きく、ヘモグロビンの減少も投与群 II (-2.4%) が投与群 I (-1.6%) よりも大きく、プリマキンの用量に依存することを示していた。投与群 III のヘマトクリット及びヘモグロビンの減少は、投与群 II より急激ではなかったが、投与群 I での減少を上回っていた (表 28)。一般的に、血液学的所見は、いずれの群でも 8~10 週間以内に回復した。腹痛、不眠症、神経過敏、発熱（おそらく感染に起因する）及び感染が報告された (表 29)。サリチル酸が投与された感染症の 1 例（投与群 III）で、溶血の程度がより重度であった。

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

George ら (54) 及び Stevenson ら (55) は、プリマキンの標準量とクロロキンを週 1 回併用投与した G6PD 欠損症の健康被験者 4 例（シチリア人 1 例 及び アッシュケナージ系ユダヤ人 1 例（両者とも潜在性 B-変異型）、英国人 1 例 及び アフリカ系アメリカ人 1 例（いずれも潜在性 A-変異型））及び 1 例（アフリカ系アメリカ人 1 例（潜在性 A-変異型））をそれぞれ報告した。溶血は、B-変異型 (21、23%) が A-変異型 (8、19%) より重度であった。全例、溶血のために、初回投与後に投与を中止した。ヘマトクリットは、2-3 週間以内に正常値に達し、網状赤血球は 2 週後のピークに達し、その後、正常になった。また、黄色皮膚 (3/5 例) 着色尿 (1/5 例)、悪心 (1/5 例)、血管浮腫 (1/5 例)、蕁麻疹 (1/5 例) 及びそう痒症 (1/5 例) も報告された (表 29、表 30)。

Pannacciulli ら (52) は、プリマキンに対する高感受性 (N=25、潜在性 G6PD B-変異型) と非感受性 (N=3) サルデーニャ人健康志願者を対象に週 1 回のプリマキン標準量とクロロキン投与 (45 mg プリマキン + 300 mg クロロキン) の安全性を比較した。G6PD 正常の健康志願者 3 例では、溶血を認めなかった。対照的に、プリマキンの標準量を投与した G6PD 欠損症の 76% (19/25 例) に様々な重症度の溶血及びヘマトクリットの減少を認め、赤血球の寿命も短縮した (9.6 日対投与前 26 日) (表 28)。プリマキンとクロロキンの 2 回目の投与がされた 8 例のうち数例で生じたヘマトクリット減少が、8 週間投与の安全性に関する問題点を提起した。中等度~重度の溶血の変動が G6PD を欠損するサルデーニャ人への当該投与方法の使用を消極的なものとしている。なお、ヘマトクリットは、増加して正常化し始め、溶血は自己限定的であった。

Ziai ら(53)は、G6PD 欠損症のイラン人の成人志願者（潜在性 B-変異型）4 例を対象にして、プリマキン及びクロロキンの週 1 回投与の安全性を検討した。全例（4 例）で溶血が生じ、ヘマトクリット及びヘモグロビン減少の平均は、それぞれ -11.5%及び -3.4 g であった（表 28）。また、着色尿や蒼白も認められた（表 29、表 30）。志願者 1 例では、著しい反応のため、初回投与後に投与を中止したが、他の 3 例では、投与期間中、忍容可能であった。また、頭痛（2/4 例）、黄色皮膚（2/4 例）、食欲不振（1/4 例）、下肢痛（1/4 例）及び浮動性めまい（1/4 例）などの有害事象も報告された（表 29、表 30）。

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

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

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

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

Khoo ら(56)は、有効性比較試験にて、G6PD 欠損症のマレーシア人マラリア患者（三日熱マラリア及び熱帯熱マラリア）を対象に、クロロキンとプリマキン併用投与及びクロロキン単独投与の安全性を検討した。成人患者の 31.3%（5/16 例）でプリマキン投与後 2～5 日以内に溶血が生じ、そのうち 3 例は輸血を要した。ヘモグロビンの減少は -1～-5 g/dL の範囲であり、間接ビリルビン増加の平均値は 3 mg/dL で、網状赤血球増加症は最大 +8%まで増加した。また、5 例に着色尿が認められ、2 例で急性腎不全を発現し、1 例では尿毒症が生じ腹膜透析を要した（表 30）。一方、クロロキン単独投与した G6PD 欠損症の患者（成人 14 例、小児 10 例）では有害事象は報告されなかった（表 28）。

Bangchang ら(57)は、タイ人の G6PD 正常三日熱マラリア患者 13 例及び G6PD 欠損症患者 13 例を対象に薬物動態試験にてクロロキンとプリマキンの標準投与の安全性を比較した。G6PD 欠損症の患者は、投与 0 日目～7 日目にヘマトクリットが減少し重度の溶血を生じた。その他の有害事象は、軽度

かつ自己限定性の悪心、嘔吐、腹痛及び下痢であった。溶血の重症度とプリマキンの薬物動態の間には関連性はなかった(107)。G6PD 欠損症の程度と溶血の重症度との間にも関連性はなかった。

Jones ら(13) 及び Krudsood ら(20)は、G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者（それぞれアフリカ系アメリカ人、タイ人）を対象にクロロキン及びプリマキン投与による臨床試験を実施した。Jones ら（1953）は、プリマキン 20 mg/日を 14 日間投与した黒人症例 1 例で赤血球数の 27.3% の減少、ビリルビン反応の遅延並びに中等度の血尿を伴う中等度の溶血性貧血による投与中止を報告した。Krudsood ら(20)は、プリマキンを投与した G6PD 欠損症患者 4 例でヘマトクリットが著しく減少したが（約 -18%、 $p < 0.05$ ）、投与中止又は輸血には至らなかった（表 28）。

Looareesuwan らは、三日熱マラリアのタイ人患者を対象とした臨床試験で、G6PD 欠損症の患者 14 例にクロロキン及びプリマキンの標準投与をした(61)。G6PD 欠損症の患者では、G6PD 正常の患者よりもわずかにヘマトクリットが減少したが、着色尿を認めず、輸血や医療介入も必要としなかったため、その違いは臨床重要であるとは考えられなかった。

Karwacki らは、溶血、ヘマトクリット減少（19%）並びに急性腎不全のために、クロロキン及びプリマキン標準投与の 3 回目に投与を中止した G6PD 欠損症のタイ人症例 1 例を報告した(58)。また、当該症例では、BUN 上昇、着色尿、嘔吐及び蒼白がみられた（表 28、表 29、表 30）。

Ramos らもクロロキン（25 mg/kg を 3 日間）を投与し、次いでプリマキン（30 mg/日を 7 日間）投与した G6PD 欠損症のブラジル人の三日熱マラリアの成人患者及び小児患者（成人 10 例、小児 8 例）で発現した有害事象を報告した(59)。全例で溶血が生じ、このうち約 70% の症例（成人 7 例、小児 5 例）で輸血を必要とした。白血球増加症を成人例の 60%（6/10 例）で認めた。他に黄色皮膚（18/18 例）、蒼白（17/18 例）、着色尿(14/18 例)、発熱（12/18 例）、嘔吐（10/18 例）、脱水（6/18 例）、チアノーゼ(3/18 例)、腎不全(3/18 例) 及び低尿量(1/18 例) を認めた（表 29、表 30）。

対照的に、Buchachart らは、クロロキン及びプリマキン標準投与後に、タイ人 G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の 22 例では溶血を認めなかったが、軽度の貧血のみを認めた(60)。しかしながら、G6PD 正常群（平均-1.2%）と比較して、欠損症群（平均-24.5%）でヘマトクリットの有意な減少を認めた（ $p < 0.01$ ）（表 28、表 16）が、輸血やその他の介入を要することはなかった。その一方、G6PD 正常群 342 例中 3 例で溶血が発現し、輸血を行った（2.1.1.2.2.2.1項を参照）。

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

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

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

Cahn らは、プリマキンに高感受性の黒人（N=15）と非感受性の黒人及び白人（N=15）の健康志願者を対象にアモジアキン 300 mg 及びプリマキン 45 mg を週 1 回 8 週間投与して、安全性を検討した(62)。非感受性例と比較して、高感受性例では赤血球数が低かったが、溶血性貧血を認めなかった。ヘモグロビンやヘマトクリットに有意な差はなく、軽度の悪心 (1/30 例) 及び排尿時のわずかな熱感 (1/30 例) が報告された。

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

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

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

Silachamroon らは、タイ人の G6PD 欠損症の患者 44 例のうち 18 例に、アーテスネート 100 ～200 mg を 5～7 日間投与後にプリマキン 30 mg/日を 7 日間投与した(63)。これら 18 例のうち、4 例はヘマトクリット減少 (-8～-16%) のため、プリマキンを投与 4～7 日目に中止しなければならなかった (表 28)。数例で、自己限定的あるいは治療を必要とする悪心、嘔吐及び腹部不快感が発現した。

G6PD 欠損症のタイ人三日熱マラリア患者を対象としたアーテスネート前投与及びプリマキン投与

- 同一の G6PD の変異型を有する個体間で溶血の程度は変動した。

2.1.1.2.2.7.2.5 併用薬の種類を問わないプリマキンの有害事象の要約

これらの試験の対象とした G6PD 欠損症例の民族的要因やプリマキンの投与量および投与方法は異なるが、併用薬を問わず報告されたプリマキンの有害事象を以下に示す：

- 血液・リンパ系障害に関連する臨床検査所見：ヘモグロビン減少（n = 93）、ヘマトクリット減少（n = 83）、溶血（n = 63）、軽度貧血（n = 22）、白血球増加症（n = 6）、網状赤血球増加症（n = 5）、チアノーゼ(n = 3)（表 28）
- 腎及び尿路障害及び臨床検査：着色尿(n = 25)、腎不全(n = 3)、乏尿（n = 2）、尿毒症（n = 2）、排尿時熱感(n = 1)、BUN 上昇（n = 1）（表 30）
- 皮膚障害：黄色皮膚（n = 23）、血管浮腫（n = 1）、そう痒症（n = 1）、蕁麻疹（n = 1）（表 30）。
- 一般・全身障害：蒼白（n = 22）、発熱（n = 13）（表 29）
- 胃腸障害：嘔吐（n = 11）、悪心（n = 2）、食欲不振（n = 1）、腹痛（n = 1）（表 29）
- 神経系障害・神経学的障害：頭痛（n = 3）、浮動性めまい（n = 1）（表 29）
- 筋骨格障害：下肢痛（n = 1）（表 30）
- 感染：（n = 2）（表 30）
- 精神障害：不眠症(n = 1)、神経過敏（n = 1）（表 30）

2.1.1.2.2.7.2.6 結論／考察

これらの臨床試験で、G6PD 欠損症例でプリマキンにより生じた有害事象が報告された。溶血又はヘマトクリット減少により投与を中止した G6PD 欠損症の症例数は、クロロキンとプリマキンの毎日投与（13.5%（21/152 例））よりもプリマキンの週 1 回投与（10.3%（6/58 例））で少なかった (57)(51)(60)(62)(54)(13)(58)(56)(20)(61)(52)(59)(63)(55)(53)。

Alving ら(42)及び Flanagan ら(41)の報告によれば、G6PD 欠損症例を対象としたプリマキンの毎日投与では、投与中止例 21 例のうち 11 例で輸血を必要とし、週 1 回、1~8 週間投与された症例では、投与を中止された症例はみられなかった。急性の溶血性貧血は、プリマキンの毎日投与でより重度であったが、週 1 回投与の患者での溶血は自己限定的であった。しかしながら、プリマキンの血液障害は、用量依存的であり（45 mg 週 1 回投与対 15 mg/日投与）、投与中止はプリマキン 45 mg の週 1 回投与 (54)(55)(53)の健康志願者では初回投与後に生じたが、プリマキン 15 mg/日投与(13)(58)(56)(59)(63)の患者では 2~7 日目に生じた。

プリマキン投与による死亡例 9 例が G6PD 欠損症の成人で報告されている（2.1.2 項を参照）。潜在的な G6PD 欠損症患者（アフリカ系アメリカ人 97 例、トルコ人兵士 250 例）を対象に、クロロキンとプリマキンの週 1 回投与を長期間（14~52 週）投与した 2 試験(108)、(109)並びにクロロキンとプリマ

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

キン週 1 回投与を 8 週間投与した（アフリカ系アメリカ人志願者 46 例）2 試験では、特有の有害事象の発現はないと報告された(42)、(110)。また、クロロキンとプリマキン投与（クロロキン 400 mg を 3 日間、プリマキン 22.5 mg を 8 日間の計 180 mg）による集団投与後に、ごくわずかな有害事象（2003 年 5 例、2007 年 2 例、プリマキンによる溶血を含む）が泗洪（中国）で報告された(111)。

プリマキンにより生じた溶血は、G6PD 欠損 A-変異型を有する傾向にあるアフリカ系アメリカ人よりも、変異型 B-及び Mahidol 変異型が優勢である白人及びアジア人でより重度である(51)(54)(52)。

G6PD 活性の正確な測定は、依然として問題である(100)(91)。実際、臨床試験間での有害事象の発現率の大きな変動は、異なる G6PD 変異型の間での溶血の重症度の予測不能性を鮮明にした。このため、Howes ら(91)は、G6PD 変異型を臨床上の重要性により分類することを提案している。タイプ 1 に分類される稀な変異型は、残存酵素活性 10%未満で、重度かつ慢性溶血性貧血に相当する。タイプ 2 変異型は、WHO が承認した分類体系（WHO 1989）のクラス II とクラス III に相当するが、残存酵素活性 1~50%未満で、外部要因に曝露されるまで無症状である。最後に、タイプ 3 変異型は、正常レベルの残存酵素活性 (>50%) を有する。したがって、タイプ 2 変異型でのプリマキンの投与は急性の溶血性貧血を生じるリスクがあると考えられる。

WHO ERG（WHO 2012）は、「プリマキンによる根治治療のためには、成人で累積用量 180 mg 以上を少なくとも 7 日間投与することが必要である (111)が、それに応じて臨床上重要な急性の溶血性貧血のリスクが高まることになる」ので、G6PD 検査の実施を推奨している。

また、ERG は、G6PD 欠損症の軽度変異型の三日熱マラリア患者集団に推奨されているプリマキン 45 mg の週 1 回投与を変更するに足るエビデンスがなく、当該集団のための有効かつ安全な投与方法を最適化するためにはさらなるエビデンスを必要とすると述べている。

G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者へのプリマキン投与

- 今までに 187 個の G6PD 変異対立遺伝子が同定され、G6PD 変異型はその量や質が互いに異なる。
- プリマキンにより生じる溶血の重症度は、プリマキンの用量に依存する。
- 溶血の重症度は、残存する酵素活性のみに依存するものではない。
- G6PD 欠損の変異型の大きな変動、その診断が困難であること及び同一変異型を有する三日熱マラリア患者でのプリマキン誘発性の溶血の重症度の予測不能性により、プリマキンは十分に活用されていない。
- Howes ら ((91)(102)) は、最近、変異型 (タイプ 1、2 及び 3) の臨床的意義に従って、G6PD の分類システムを改めるよう提言した。タイプ 2 変異型 (WHO 1989 分類のクラス II 及び III (WHO1989)) は、溶血性貧血を生じるリスクが最も高い。
- Howes らは、G6PD 欠損の発現頻度の分布図を作成し、近年、マラリア流行地域内の G6PD 欠損の変異型を関連付けた (102)。プリマキンの投与前に G6PD 検査を必要とするマラリアの高感染地域に焦点を絞り、プリマキンの使用に関する国の方針をより綿密に定めることを求めている。
- G6PD 欠損症では、プリマキンの毎日投与よりも週 1 回投与 (45 mg/週を 8 週間投与) がより安全であると考えられた。
- プリマキンは G6PD 欠損症では管理下で投与することが推奨される。
- 多くの G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者の PART 療法又は根治治療に、クロロキン 300 mg 及びプリマキン 45 mg (0.75 mg/kg) の週 1 回の 8 週間投与は、安全かつ有効であると考えられた。
- WHO ガイドライン 2010、CDC ガイドライン (2013) 及び HCSP (フランス高等公衆衛生審議会) 2008 は、プリマキンの投与前の G6PD 検査の実施を推奨している(3)、(112)、(113)。三日熱マラリアの根治治療にプリマキンを投与することを方針としている 56 カ国のうち 13 カ国で、プリマキン投与前の G6PD 検査が推奨されている (WHO 2013(114)) 。
- WHO は、軽度~中等度の G6PD 欠損症患者にクロロキン及びプリマキンの週 1 回投与の 8 週間投与を推奨しているが、重度の G6PD 欠損症患者には禁忌としている (WHO ガイドライン 2010(3)) 。
- ERG (WHO 2012) は、軽度の変異型の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者に現在推奨されているプリマキン 45 mg の週 1 回投与を変更するのに十分なエビデンスは得られていないと報告している(1)。
- 米国 CDC は、境界域の G6PD 欠損症の患者に、このプリマキン週 1 回投与を推奨し、感染症あるいは熱帯医学の専門医への相談を勧めている(112)。
- G6PD 欠損症の集団に対するプリマキンの有効かつ安全な投与方法を最適化するためには、さらなるエビデンスが必要である (WHO 2012(1)) 。

2.1.1.2.2.8 小児患者集団での有害事象

プリマキンは、1歳未満の小児（Dolley(64)）又は4歳未満の小児(3)には推奨されていない。年少の小児は、通常プリマキンの臨床試験から除外されてきた (115)(116)。

2.1.1.2.2.8.1 G6PD 正常の小児集団

米国（Hodgkinson ら(66)）並びにパプアニューギニア（Betuela ら (67)、Moore ら(68)）で健康な G6PD 正常の小児を対象にプリマキンの忍容性及び安全性が 3 試験で検討された。

要約を表 31及び表 32 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 31 - プリマキンが投与された G6PD 正常の小児での眼、胃腸、一般・全身障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 のデザ イン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	眼障害	胃腸障害				一般・ 全身障害		血液臨床検査	
							黄色強膜	AC	D	N	V	疲労	発熱	Hct の変化	Hb の変化 (g/dL)
							例数/全症例数 (%)								
Hodgkinson ら (1961) 米国	OL	92	HV	(AQ: 75 mg + PQ: 15 mg) 週 1 回投与を 5 週間 0.6~1 mg/kg	≥60	0	—	—				—		正常値範囲 内	—
Betuela ら (2012) PNG	db, R	252 (5-10) グループ I	HV	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:0.5 mg/kg/日を 14 日間、 食後投与を推奨	≤420	0	0	1/252 (0.4)	1/252 (0.4)	8/252 (3.2)	6/252 (2.4)	5/252 (2)	11/252 (4.4)	—	-0.56
		259 (5-10) グループ II		CQ: 25 mg/kg を 3 日間 プラセボを 14 日間	0	0	0	0	2/259 (0.8)	5/259 (1.9)	3/259 (1.2)	7/259 (2.7)	10/259 (3.9)	—	-0.34
		141 (1-5) グループ III		AS:4 mg/kg/日を 7 日間 PQ:0.5 mg/kg/日を 14 日間、 食後投与を推奨	≤420	3/141 (2.1) ^a	6/141 (4.3) ^b	2/141 (1.4)	4/141 (2.8)	2/141 (1.4)	5/141 (3.6)	11/141 (7.8)	—	—	+0.48 ^c

AC:腹部仙痛又は腹痛、AQ:アモジアキン、AS:アーテスネート、CQ:クロロキン、d:日、db:二重盲検試験、D:下痢、HV:健康志願者、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者; PNG:パプアニューギニア、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、V:嘔吐、w:週、Hct:ヘマトクリット、Hb:ヘモグロビン

^a グループ I 対グループ III、p = 0.04

^b グループ I 対グループ III、p = 0.01

^c 投与 14 日後 vs ベースライン (9.81 対 9.31 g/dL, p < 0.001)

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 32 - プリマキンが投与された G6PD 正常の小児での筋骨格、神経系、呼吸器及び皮膚障害に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 のデ ザイ ン	被験者 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	筋骨格障害	神経系障害		呼吸器系障害		皮膚障害	
							関節痛	浮動性 めまい	頭痛	息切れ	咳嗽	そう痒	発疹
							例数/全症例数 (%)						
Betuela ら (2012) PNG	db, R	252 (5-10) グループ I	HV	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:0.5 mg/kg/日を 14 日間、 食後投与を推奨	≤420	0	1/252 (0.4)	0	8/252 (3.2)	1/252 (0.4)	19/252 (7.5)	3/252 (1.2)	1/252 (0.4)
		259 (5-10) グループ II		CQ: 25 mg/kg を 3 日間 プラセボを 14 日間	0	0	0	2/259 (0.8)	10/259 (3.9)	1/259 (0.4)	16/259 (6.2)	1/259 (0.4)	1/259 (0.4)
		141 (1-5) グループ III		AS:4 mg/kg/日を 7 日間 PQ:0.5 mg/kg/日を 14 日間、 食後投与を推奨	≤420		2/141 (1.4)	1/141 (0.7)	4/141 (2.8)	2/141 (1.4)	17/141 (12.1)	1/141 (0.7)	2/141 (1.3)

AS:アーテスネット、CQ:クロロキン、d:日、db:二重盲検試験、HV:健康志願者、P:患者、PNG:パプアニューギニア、PQ:プリマキン、R:無作為化試験

Hodgkinson ら(66)は、小児を対象に最初にプロスペクティブにプリマキンの安全性を検討した臨床試験で、小児 92 例（白人小児 64 例及びアフリカ系アメリカ人小児 28 例）に、アモジアキン及びプリマキン（75/15 mg、0.6～1.0 mg/kg プリマキン、Camoprim® Infantabs®）を週 1 回 5 週間投与した。ヘマトクリットの変動は、これらの 92 例全例で正常範囲内であったと報告された。

Betuela ら(67)は、G6PD が正常な 5～10 歳の健康な小児（N = 524）の 2 群（グループ I、グループ II）を対象に、また、1～5 歳の小児（N = 449）を対象に、それぞれ無作為化した二重盲検法による安全性評価の臨床試験を実施した。グループ I では、252 例にクロロキン（25 mg/kg を 3 日間）及びプリマキン（0.50 mg/kg/日を 14 日間）が投与され、259 例にはクロロキン及びプラセボが投与された（グループ II）。アーテスネート（4 mg/kg/日を 7 日間）及びプリマキン（0.50 mg/kg/日を 14 日間）が 1～5 歳の小児症例 141 例に投与された（グループ III）。プリマキンは管理下に投与され、食後投与が推奨された。

臨床的に意味のないヘモグロビンの減少（8 日目）が、グループ I（-0.56 g/dL）ではグループ II（-0.34 g/dL）よりもわずかに大きかったが（ $p = 0.24$ ）、両群の小児症例で 2 g/dL を超える減少が同様の割合でみられた（8.9%（22/247 例）又は 8.6%（22/257 例）： $p = 0.89$ ）。さらに、14 日間の追跡期間中、両投与群間で、その他の徴候や症状及び累積発現率に有意な差はなかった（表 31、表 32）。

アーテスネート及びプリマキンが投与された小児を対象にした同様の検討で、グループ III では、最初の 3 日間、ヘモグロビンの変動はなく（ $p = 0.77$ ）、投与終了後には 0.48 g/dL（ $p < 0.001$ ）の増加が報告されたが、1 例のみでヘモグロビン 2 g/dL の減少（溶血の臨床的徴候のない）がみられた。これらの小児症例で追跡期間中（14 日間）にみられた症状の多くは、ベースライン時の発熱性疾患及び/又は咳嗽であった（表 31、表 32）。また、グループ III の腹痛は、クロロキン及びプリマキンが投与された年長の小児（グループ I）の 0.4%に比べて、4.3%と有意（ $p = 0.01$ ）に高かったが、悪心及び嘔吐の発現率は、食事とプリマキンを投与したグループ I（年長の小児症例）と同程度であった（表 31）。忍容性の不良による投与中止症例はなかった。

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

Moore らは、パプアニューギニアの 5～12 歳の G6PD 正常の小児 28 例を対象に高用量のプリマキンの単回投与（30 及び 60 mg、0.5 及び 1.0 mg/kg）による薬物動態試験を実施した(68)。両用量とも忍容性は良好であった。投与後に嘔吐した小児はいなかった。どちらの投与群でも追跡期間中に、悪心及び腹痛を含めて、症状や重症度に変化はなく、また重度の有害事象も報告されなかった。投与 3 日後又は 7 日後に肝腎機能に異常を認めた症例はいなかった。ヘモグロビン濃度は、まず減少し、次いで増加したが（ $p = 0.033$ ）両群間で差はなかった（平均値の差: -2（-11～+8）、 $p = 0.69$ ）。各投与群を併合後、2 日目の平均ヘモグロビン濃度は、7 日目よりも有意に低かった（ $p = 0.023$ 、Bonferonni の補正）。

経時的又は投与群間でメトヘモグロビンに有意な変化はなかった ($p = 0.81$; 群間の平均値の差 (95% CI: -0.1 (-0.2~+0.1) ; $p = 0.29$))。

全般的に、いずれのプリマキンの投与（アモジアキン及びプリマキンの週 1 回投与、クロロキン及びプリマキン投与又はアーテスネート及びプリマキン投与、高用量プリマキンの単回投与）でも、1 歳以上（Betuela ら (67)、Hodgkinson ら (66)）並びに 5~12 歳（Moore ら (68)）の G6PD 正常の健康な小児で、プリマキンの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であると考えられた。

しかしながら、これらの小児例は健康であったと推測され、より虚弱な小児の三日熱マラリアの治療にプリマキンが投与される時には、厳密な管理が必要と考えられる (69)(56)(59)。

クロロキンとプリマキン、アーテスネートとプリマキンあるいは高用量のプリマキン（1.0 mg/kg）単回投与でも、溶血や投与中止の報告はなかった (67) (66)。

なお、表 11 に示したように小児の三日熱マラリア患者を含む Leslie らの [5.3.5.1-7] 及び [5.3.5.1-8] の試験から、G6PD 正常の小児症例での臨床的に重要な有害事象の報告はなく、忍容性は良好であった。

G6PD が正常な小児でのプリマキン

- 三日熱マラリアの根治治療に WHO の推奨では（WHO ガイドライン 2010(3)）
 - プリマキンは 4 歳未満の小児に投与すべきではない。
- CDC ガイドライン（2013）及び HCSP（2008）は：
 - プリマキンは小児患者に投与し得るが、用量は 0.5 mg/kg/日を超えるべきではない (112)(113)。
- Betuela ら (67) によると：
 - プリマキンは、パプアニューギニアの 1 歳を超える G6PD が正常な小児には投与できる。
 - その他の小児患者集団での臨床試験がさらに必要である。
 - プリマキンの投与に関して、WHO は 1 歳を超える G6PD が正常な小児患者でのプリマキン投与の適切性を評価して定期的に検討することを推奨している。

2.1.1.2.2.8.2 G6PD 欠損症の小児集団

プリマキンが週 1 回投与 (Hodgkinson ら (66)、Ziai ら(53)) あるいは毎日投与 (Abeyaratne ら(69)、Khoo (56)、Ramos ら (59)) された G6PD 欠損症の小児での有害事象が 5 試験で報告された。これらの臨床試験では、プリマキンの安全性を検討する(66)(53)ために、又は三日熱マラリア感染を治療する(69)(56)(59)ためにプリマキンが投与された。

また、これらのうちの 3 試験 (56)(59)(53)は、G6PD 欠損症の成人患者を含み、当該症例の有害事象は既に詳細に報告した(2.1.1.2.2.7項を参照)。

これらの臨床試験は、米国/アフリカ(66)、イラン(53)、スリランカ(69)、マレーシア (56)あるいはブラジル (59)で実施された。

有害事象の要約を表 33、表 34 及び表 35 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 33 - G6PD 欠損症の小児での血液、心障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験 のデザ イン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	血液及びリンパ系障害				血液臨床検査		心臓障害
							貧血	溶血	白血球増 加症	脾腫	Hct 減少(%) ^a	Hb 変動 ^a	急性 心不全
							例数/全症例数 (%)						
Hodgkinson ら (1961) 米国、 アフリカ	OL, CO	11 G6PDd	HV	(AQ: 75 mg + PQ: 15 mg)/週、8 週間/ 0.6 mg/kg	≥60	0	-	あり 軽度	-	-	-3.5	-	-
				(AQ: 75 mg + PQ: 15 mg) /週、5 週間/ 0.9 mg/kg	≥120		-	あり 軽度	-	-	-4.2	-	
	OL	5 ^f G6PDd		(AQ: 75 mg + PQ: 15 mg) /週、5 週間+連日 7 日間投 与/ 0.6 mg/kg	≥110		-	あり 軽度	-	-	-6.6	-	
	OL	235 African ^b (0.6-12)		(AQ: 75 mg + PQ: 15 mg) /週、5 週間/0.6~1 mg/kg	≥37.5		-	なし	-	-	+1.8 ~ +3.3%	-	
Ziai ら (1967) イラン	OL	6 G6PDd (3.5-12)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)/週を 4 週間以上 初回投与後適用された投与方法 (用量及び期間)	≥90	1/6 (1 bt)	-	6/6 (1 bt)	-	-	-8.0% 初回投与後	-2.9 g 初回投与後	-
Abeyaratne ら (1968) スリランカ	CR	21 G6PDd (2-12)	P	PQ:1/4 錠~1 錠	≥15	21/21 (14 bt)	21/21 (14 bt)	21/21 (14 bt)	-	21/21	-	減少 21/21	9/21
Khoo ら (1981) マレーシア	R	10 G6PD	P	CQ: 1,500 mg を 3 日間	0	0	-	-	-	-	-	-	-
		7 G6PDd		CQ: 1,500 mg を 3 日間 (PQ: 25 mg/日を 3 日間) ^c 、(PQ: 15 mg/日を 14 日間) ^d	75 - 210	2/7 (2 bt)	-	2/7 (2 bt)	-	-	-	-1 ~ -5 g/dL	-
Ramos ら (2010) ブラジル	CR	8 ^e G6PDd	P	CQ: 25 mg/kg を 3 日間 PQ:30 mg/日を 7 日間	210	8/8 (5 bt)	8/8 (5 bt)	6/8	-	-	-	-	-

AQ:アモジアキン、bt:輸血、CR:症例報告、CO:クロスオーバー試験、CQ:クロロキン、d:日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、OL:非盲検試験

P 患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、w:週

a Hct の最大損失又は Hb の変動の平均又は範囲

b プリマキンに対する感受性不明

c 熱帯熱マラリア患者

d 三日熱マラリア患者

e その他の有害事象については表 29 及び表 30 を参照

f 5 例は 11 例と重複する

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 34 - G6PD 欠損症の小児での一般・全身障害、胃腸障害及び筋骨格障害に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験の デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	一般・全身障害				胃腸障害				筋骨格障害
							傾眠 状態	倦怠感	蒼白	発熱	AC	A	N	V	下肢痛
							例数/全症例数 (%)								
Ziai ら (1967) イラン	OL	6 (3.5-12)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)/週を 4 週間以上 初回投与後適用された投与方法 (用量及び期間)	≥90	1/6	-	1/6	6/6	3/6	-	1/6	-	1/6	-
Abeyaratne ら (1968) スリランカ	CR	21 G6PDd (2-12)	P	PQ : 1/4 錠～1 錠	≥15	21/21	3/21	-	6/21	-	8/21	-	-	7/21	8/21

A:食欲不振、AC:腹部仙痛又は腹痛、CR:症例報告、CQ:クロロキン、d:日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、N:悪心、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、V:嘔吐、w:週

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 35 - G6PD 欠損症の小児での腎障害、呼吸器障害、皮膚障害及び臨床検査に関連する有害事象の発現率

試験及び 実施地域	試験の デザイン	症例数 (年齢)	HV/ P	経口投与	PQ 総投 与量 (mg)	投与 中止	腎及び尿路障害				呼吸器系障害	皮膚障害
							着色尿	乏尿	腎不全	尿毒症	息切れ	黄色皮膚
							例数/全症例数 (%)					
Ziai ら (1967) イラン	OL	6 G6PDd (3.5~12)	HV	(CQ: 300 mg + PQ: 45 mg)/週を 4 週 間以上 初回投与後適用された投与方法 (用量及び期間)	≥90	1/6	5/6	-	-	-	-	5/6
Abeyaratne ら (1968) スリランカ	CR	21 G6PDd (2~12)	P	PQ:1/4 錠～1 錠 病院で投与された 1/432 例の小児	≥15	21/21	21/21	5/21	5/21	5/21	5/21	21/21
Khoo ら (1981) マレーシア	R	7 (≤15)	P	CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与	0	0	-				-	-
				CQ: 1,500 mg を 3 日間で投与 (PQ: 25 mg/日を 3 日間) ^a (PQ: 15 mg/日を 14 日間) ^b	75 - 210	2/7	2/7	-	-	-	-	-

bt:輸血、CR:症例報告、CQ:クロロキン、d:日、G6PDd:グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損、HV:健康志願者、OL:非盲検試験、P:患者、PQ:プリマキン、R:無作為化試験、w:週

^a 熱帯熱マラリア患者;

^b 三日熱マラリア患者

2.1.1.2.2.8.2.1 G6PD 欠損症の小児でのプリマキンの週 1 回投与

Hodgkinson ら(66)は、アフリカ系アメリカ人であるので、おそらく A-変異型と考えられた G6PD 欠損症の健康な小児 11 例（半接合男児 7 例、ホモ接合及びヘテロ接合女児各 2 例）を対象に安全性検討のためのプロスペクティブな臨床試験を実施した。症例には、プリマキン 0.6 又は 0.9 mg/kg をそれぞれ用いて、アモジアキン及びプリマキン（75/15 mg、Camopr[®] Infantabs[®]）を週 1 回、8 週間又は 5 週間投与（1 年間隔で実施）した。ヘマトクリットの減少から、小児症例で軽度の溶血が発現したことが示唆された。プリマキンの高用量では低用量に比較して、ヘマトクリットの減少は、より大きく（-4.2 対 -3.5%）、より早かった（12 日目対 17 日目）（表 33）。高用量を投与したホモ接合女児のうち 1 例が最も顕著なヘマトクリットの減少を示した（3 日目で-8%）。しかしながら、ヘマトクリットは 5 週目までには、ほぼ投与前のレベルに回復した。このことに基づき、G6PD 欠損症の小児 5 例に低用量を週 1 回 5 週間投与し、次いで 7 日間投与した。高用量の週 1 回投与と比較して、ヘマトクリットの減少はより大きく（-6.6%対-4.2%）、より早かった（6 日目対 12 日目）ことから、プリマキンの毎日投与は赤血球に強い影響を及ぼしたことが示された（表 33）。

対照的に、東アフリカ及びコンゴ共和国からのマラリアの罹患状況やプリマキンに対する感受性が不明の小児 235 例に、プリマキン（0.6 ～ 1.0 mg/kg）及びアモジアキンを週 1 回、5 週間投与した時に、ヘモグロビンの増加を認めた（+1.8 ～ +3.3%）。このヘモグロビンの予期せぬ増加は、投与前の貧血の程度に由来したものか、あるいは、これらの小児症例が他のタイプのプリマキン感受性を有しているということに起因するという仮説が立てられた。

Ziai ら(53)は、おそらく B-変異型と考えられる G6PD 欠損症の健康なイラン人小児 6 例（これらのうち半数がソラマメ中毒の既往歴を有していた）を対象に、クロロキン及びプリマキンの週 1 回投与を検討した。いずれの小児も初回投与後にヘマトクリット（-8.0%）並びにヘモグロビン（-2.9 g）の減少が示したように溶血が発現した（表 33）。男児 1 例（6 歳）は、重度の溶血のため初回投与後に投与を中止し、輸血したが（ヘマトクリット:-14%、ヘモグロビン:-6.4 g）、他の症例では当該投与方法が適合した。他に認めた有害事象は、蒼白（100%）、着色尿（83.3%）、黄色皮膚（83.3%）、発熱（50%）、食欲不振（16.7%）、嘔吐（16.7%）及び倦怠感（16.7%）であった（表 34、表 35）。したがって、このような症例では、一般的なクロロキン及びプリマキンの週 1 回投与は、安全ではないと考えられた。

2.1.1.2.2.8.2.2 G6PD 欠損症の小児患者でのプリマキンの連日投与

Abeyaratne ら(69)は、レトロスペクティブな試験で、三日熱マラリアに罹患していると考えられたスリランカの小児でプリマキンにより生じた急性の溶血性貧血の 21 例を検討した。これらの症例の 81%（17/21 例）で G6PD 欠損症が確認された。プリマキンの初回投与後（1～5 日目）に、21 例全例で溶血、貧血、脾腫、黄色皮膚及び着色尿を発現し、投与が中止された。重度の心不全（3/4 例）又は腎不全（1/4 例）により小児 4 例が死亡し、14 例が緊急輸血を必要とした（表 33、表 35）。プリマキン

が 38.1% (8/21 例) の小児患者で過量投与されたと考えられたが、3 例では推奨用量が投与されていた。併用投与 (アセチルサリチル酸、n=2、1 例が死亡) 又は感染症 (肝炎 1 例、三日熱マラリア確定診断 1 例) さらに欠損症 (サラセミア、三日熱マラリアの確定診断症例) が溶血の重症度を増した可能性が考えられた。他に有害事象は、貧血に起因する急性心不全 (9/21 例)、背部、腰部又は腹痛 (8/21 例)、嘔吐 (7/21 例)、息切れ、乏尿、尿毒症 (5/21 例) 及び傾眠状態 (3/21 例) であった (表 33、表 34、表 35)。このレトロスペクティブな解析から、G6PD のスクリーニング並びに特により脆弱な小児患者でのプリマキンの管理下投与の重要性が強調された。

Khoo ら(56)は、G6PD 欠損症のマラリア患者 (三日熱マラリア及び熱帯熱マラリア) を対象にクロロキン及びプリマキンによる併用投与とクロロキン単独投与の安全性を検討した。プリマキン投与の 5 日目に着色尿を伴う溶血が小児患者の 42.9% (2/7 例) に発現し、投与中止と輸血を必要とした (表 33)。クロロキンが単独投与された G6PD 欠損症の小児患者 (N = 10) では、特定の有害事象の報告はなかった (表 33) (2.1.1.2.2.7 項を参照)。

Ramos ら(59)も同様に、G6PD 欠損症のブラジル人患者 (小児 8 例、成人 10 例) でクロロキン (25 mg/ 日を 3 日間) に次いでプリマキン (30 mg/日を 7 日間) を投与した後に発現した有害事象を報告した。全ての小児患者で溶血を認め、そのうち 60% (5/8 例) で輸血され、75% (6/8 例) で白血球増加症がみられた (2.1.1.2.2.7 項を参照)。

2.1.1.2.2.8.2.3 結論／考察

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

- 血液及びリンパ系障害 (表 33) : 溶血 (n = 54)、貧血 (n = 21)、白血球増加症 (n = 2)、脾腫 (n = 21)
- 心障害 (表 33) : 急性心不全 (n = 9)
- 腎及び尿路障害、臨床検査関連 (表 35) : 着色尿 (n = 28)、腎不全 (n = 5、死亡 1 例)、乏尿 (n = 5)、尿毒症 (n = 5)
- 皮膚障害 (表 35) : 黄色皮膚 (n = 26)
- 一般・全身障害 (表 34) : 蒼白 (n = 12)、傾眠状態 (n = 3)、発熱 (n = 3)
- 胃腸障害 (表 34) : 嘔吐 (n = 8)、腹痛 (n = 8)、食欲不振 (n = 1)
- 筋骨格障害 (表 34) : 下肢痛 (n = 8)
- 呼吸器系障害 (表 35) : 息切れ (n = 5)

G6PD 欠損症の小児 58 例（健康志願者 22 例、三日熱マラリア患者 36 例）のうち 55%（32/58 例）の症例で投与が中止され、中止例のうち約 70%（22/32 例）で輸血された。Abeyaratne ら (69) により、プリマキンの投与により全例で貧血やヘモグロビン血症が生じ、投与が中止され、これらのうち、1 例で腎不全が発現した後に死亡し、3 例は貧血からの急性心不全により死亡したと報告された。

Abeyaratne ら (69) は、小児患者の 38.1%（8/21 例）でプリマキンが過量投与され、3 例では推奨用量が投与されたとしている。主にレトロスペクティブな試験や症例報告によるものであり、これらのデータは G6PD 欠損症の小児での急性の溶血性貧血の発現率を過大評価している可能性が高いと考えている。彼らは、三日熱マラリアの治療薬としてプリマキンが投与された小児の脆弱性を強調したが、Hodgkinson ら (66) は、健康な G6PD 欠損小児のプリマキンに対する感受性は、体重当たりの同等の薬剤が投与された G6PD 欠損症の成人のそれと同程度であるとしている。Leslie ら（2008）は、三日熱マラリアの根治治療としてプリマキン 45 mg/週を 8 週間投与（クロロキン 25 mg/kg を 3 日間投与に次いで）した臨床試験で、13 歳の G6PD 欠損症の小児患者 1 例で、一過性のヘモグロビン減少がみられたが、貧血の発現はなかった（最低値:10.0 g/dL）と報告している。

以上、G6PD 欠損症の小児マラリア患者では、プリマキンによる溶血の程度は、プリマキンの連日投与よりも週 1 回投与で軽度であると考えられた。しかしながら、小児マラリアの G6PD 欠損症の患者は、貧血のリスクがあり、それ故に、プリマキンが投与された時に、急性の溶血性貧血のリスクが高まる。

Abeyaratne らは、プリマキンが管理下に投与されなかった時に合併症が発現するおそれがあり、プリマキン投与中には幼児及び小児は慎重に観察するべきであるとしている (69)。

G6PD 欠損症の小児でのプリマキンの投与

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

2.1.2 死亡

Abeyaratne ら (69)により報告されたスリランカの4例の死亡例(2.1.1.2.2.8.2.2項を参照)に加えて、WHO ERG (WHO 2012(1)) から、プリマキン投与による別の死亡例9例が報告された。トルコ人の三日熱マラリア患者5例(1978年WHOの内部報告)、肝臓壊死による死亡1例(英国のイエローカード副作用報告システム)、剖検に基づきプリマキンにより生じた急性の溶血性貧血による死亡と診断されたG6PD欠損症のブラジル人2例(Lacerdaら(117))、米国での1例(1997年ウプサラ・モニタリング・センター)であった。公表された試験や集団投薬で、投与量に関わらずプリマキン投与された全例を分母として、ERGは、プリマキンの経口投与に関連する死亡リスクを約1/692,307例と算出した(95%信頼区間上限:1/448,500例)。他の死亡が報告されていない可能性はあるが、これらのデータからは、重度の溶血に関連する死亡率は低いことが示唆された。

死亡

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

2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内外の臨床試験論文、臨床研究論文及び[REDACTED]の[REDACTED]資料に用いられた参考文献には、投与中止に関する情報はあるものの、重篤な有害事象に関する情報は記載されていなかった。

WHOのERG (WHO 2012(1))は、プリマキン投与後に、死亡、生命を脅かした、入院又は重度の貧血(ヘモグロビン5 g/dL未満)に至ったあるいは研究者により重度と報告された有害事象のいずれかに該当する事象を重度な有害事象と定義した。以下に、WHOのERGが、プリマキンに関する安全性報告から収集した重度な有害事象の要約を示す(1)。

なお、これらの重度な有害事象はICH E2Aガイドラインに準じていることから、これらをプリマキン投与後の重篤な有害事象として扱うこととした。

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

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

児からのものであった（95.5%）。小児用の錠剤が存在しなかったことが、小児症例での重篤な有害事象が多かった一因と考えられる。

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

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

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

なお、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日の PBRER/PSUR（定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告）によれば、海外で 2014 年 4 月 12 日までに市販後（文献からの報告を含む）に報告された重篤な副作用は、59 例 156 件であり、その内容を表 36 に示した。

重篤な有害事象

- G6PD 正常例では重篤な有害事象は報告されなかった。
- 重篤な有害事象 191 件のうち 161 件は、G6PD 欠損症の健康志願者又はマラリア患者からの報告であり、その多くが G6PD 欠損症例からの報告であった。
- 数百万例の患者への集団投与から、プリマキンの投与による重篤な有害事象の発現率は非常に低かった。
- プリマキンが毎日投与された集団投与の重篤な有害事象のうち 61.5%は溶血であり、重度の溶血の推定発現率は 1.8/100 万例であった。
- ERG（WHO 2012(1)）は過量使用を避けるために、プリマキンの小児剤形の開発を求めているが、プリマキンは非常に水溶性が高いため、小児又は低体重の成人にプリマキンの用量を調節することは可能である（未公表の見解、Sanofi 社）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

プリマキンの投与に伴う重要な有害事象は溶血による貧血である。その他の重要な有害事象としては、胃腸障害やメトヘモグロビン血症がある。これらの有害事象については、2.1.1 項に示した。

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

■■■■■の■■■■■資料中の臨床試験論文の有害事象を「胃腸障害」、「血液及びリンパ系障害」、「神経系障害及び神経学的障害」、「呼吸器系障害」、「皮膚障害」並びに「一般・全身障害」別に2.1.1項に示した。

2.2 個別有害事象の文章による説明

該当する資料はなかった。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

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

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

の資料の参考文献の有害事象について、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、メトヘモグロビン、BUN 並びにビリルビンの変化を 2.1.1.2 項に示した。プリマキンの投与に伴いメトヘモグロビン血症の発現は、用量依存的であり、ヘモグロビンやヘマトクリットの減少がみられた (表 12、表 13、表 14、表 16、表 19、表 21、表 25、表 27、表 28、表 30、表 31、表 33)。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目は、国内外の臨床試験論文/研究論文並びに[REDACTED]の[REDACTED]資料に用いられた参考文献には記載がなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

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

5.1.1 年齢及び性別

小児症例でのプリマキン単独投与例の報告がなかったため、プリマキンとクロロキン及びプリマキンとアーテスネートとの投与例について年齢別に検討した。

G6PD が正常な成人の三日熱マラリア患者又は健康志願者にクロロキン及びプリマキン (15 mg/日又は 30 mg/日) の投与時に、1 試験で輸血の報告(15)があったものの全般的にヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの減少、血中メトヘモグロビンの増加あるいはチアノーゼは、軽度かつ一過性であり、プリマキン投与中止の報告はなかった (表 16)。プリマキンとアーテスネートとの投与について、血液障害に関する有害事象の報告はなかった (表 20)。

一方、クロロキン及びプリマキン (30 mg/日) が投与された G6PD が正常な 5～10 歳の健康な小児では、ヘモグロビンの減少が報告されたが臨床的に意味のないものであり、血中メトヘモグロビンの増加やチアノーゼの発現もなく、投与中止例も輸血された症例の報告もなかった (表 31)。

プリマキンとアーテスネートとの投与については、ヘマトクリットの増加がみられ、他に血液障害に関する有害事象の報告はなかった。

以上、成人でも小児でも、プリマキンの投与により、血液障害に関する有害事象がみられたが、全般的に軽度かつ一過性であり、投与中止例の報告はなかった。プリマキンとアーテスネートの投与では、有害事象の報告はなかった。

また、年齢に関係なく、プリマキンとクロロキン並びにプリマキンとアーテスネートの投与は、忍容性は良好であり、安全性に問題はないものと考えられた。

なお、Abeyaratne らは、プリマキンが管理下に投与されなかった時に合併症が発現するおそれがあり、プリマキン投与中には幼児及び小児を慎重に観察するべきであると報告している(69)。CDC ガイドライン (2013) 及び HCSP (2008) は、プリマキンの用量は 0.5 mg/kg/日を超えるべきではないとし、WHO ガイドライン 2010 では、4歳未満の小児にプリマキンを投与すべきでないとしている(112)(113)(3)。

一方、WHO ガイドライン 2015 では、6 ヶ月未満の小児へのプリマキンの投与を推奨しないとし、カナダのガイドライン（2009 及び 2014）では、G6PD 欠損症でない限りは、どの年齢の小児にもプリマキンを投与し得るとしている(118)(119)(120)。

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。

また、Binh ら及び Nasveld らは、健康な女性志願者と男性志願者で発現した胃腸障害又は皮膚障害に関する有害事象に重大な違いはないと報告している。血液障害に関する有害事象の報告はなかった(74)(75)。

5.1.2 G6PD 欠損症

G6PD 欠損症の三日熱マラリア又は卵形マラリアの患者で、最も懸念される有害事象は急性の溶血性貧血である。クロロキン及びプリマキンを G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者又は健康志願者に投与した臨床試験では、ヘモグロビン並びにヘマトクリットの減少、溶血、貧血、チアノーゼ、蒼白、着色尿又は腎不全等の有害事象を認め、溶血による投与中止例や輸血症例が報告された（表 28、表 29 及び 表 30）。

一方、G6PD が正常な成人の三日熱マラリア患者又は健康志願者にクロロキン並びにプリマキンを投与した臨床試験での有害事象は、溶血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及びメトヘモグロビンの増加等がみられたが、軽度かつ一過性でまた輸血された症例や投与中止例の報告もなかった（表 16）。

以上のことから、G6PD が正常な患者又は健康志願者とは異なり、G6PD 欠損症の患者又は健康志願者では、G6PD 欠損により急性溶血に関連する有害事象の発現リスクが増大することが確認された。

米国 CDC ガイドライン（2013）、WHO 2010/2012、仏 HCSP 2008 では、三日熱マラリアの PART 療法又は根治治療でプリマキンの投与前に、G6PD 検査を実施することを求めている(112)(3)(1)(113)。

なお、溶血が発現した場合には、プリマキンの投与を中止しなければならない(TOXNET 2014(121))。重度の貧血がみられる場合は、網状赤血球増加症による誤診を避けるため、G6PD 検査の実施を 3～4 週間延期することが推奨されている。

特別な警告及び使用上の注意

- プリマキンの投与前に G6PD 検査を実施すること
- 重度の貧血がみられる場合、G6PD 検査及びプリマキン投与を 3～4 週間延期すること
- 溶血の発現時にはプリマキンの投与を中止すること

5.1.3 注目すべき合併症

Clayman らの試験(6)では、感染性肝炎の患者全例で入院中に改善がみられたことから、プリマキンの投与は臨床経過に影響を与えないことが示された。

Thong らは、臨床用量のプリマキンで、マラリア感染によるリンパ球増殖反応の抑制がみられたため、プリマキンが免疫抑制作用を有する可能性があることを示唆した(122)。それに対して、Fryauff らは、プリマキンを長期投与している健康志願者に様々な破傷風毒素やジフテリア抗原を投与したところ、リンパ球増殖反応はプリマキンによって抑制されるどころか、増強される可能性があると報告している(123)(124)(125)。

Kulkarni らの薬物動態試験(126)では、慢性腎疾患の患者（24 例）にプリマキン（15 mg）を単回投与したが、有害事象は報告されなかった。Duarte ら(19)は、有意な関連性を認めなかった（ $p = 0.63$ ）ものの、高齢者では腎臓、肝臓、心臓の機能が低下していることがあり、また合併症治療のために他の治療を受けていることがあるため、プリマキンの有害作用の影響をより受けやすいと考えられるとした。

米国 CDC（Hill ら 2006）及び毒性に関する HSDB（危険物質データベース）によると、プリマキンは下記を有する患者では禁忌とされている(121)。

- G6PD 欠損症、ソラメメ中毒又は急性の溶血性貧血の既往、ヘモグロビン酸化に対する感受性
- 心肺予備力の低下（メトヘモグロビン血症に対する忍容性が低くなるため）、NADH メトヘモグロビン還元酵素欠損症
- 骨髄抑制（骨髄抑制薬、抗腫瘍薬、コルヒチン、金塩、ペニシラミン、フェニルブタゾン、キナクリンの使用）
- ヨードキノールに対するアレルギー（プリマキンにもアレルギーが発現する可能性がある）
- プリマキンに対する特異体質反応

プリマキンは妊婦及び顆粒球減少傾向を特徴とする全身疾患（例：エリテマトーデス、関節リウマチ）の患者でも禁忌である。

WHO ガイドライン 2010(3)では、妊婦及び乳児、並びに関節リウマチやエリテマトーデスなどの顆粒球減少の素因となる症状のある場合には、プリマキンの使用を推奨しないとされている。重度の G6PD 欠損症の三日熱マラリア患者ではプリマキンは禁忌とされ、軽度~中等度の G6PD 欠損症の患者には、プリマキン 0.75 mg/kg (45 mg) /週の 8 週間投与が推奨されている。

なお、2012 年に WHO ERG (WHO 2012(1)) では、既存のこの推奨投与方法の変更に至るようなエビデンスは十分に得られていないとされた。

フランスの保健当局では、プリマキンは G6PD 欠損症の患者、NADH メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者、妊婦でも禁忌とされている (HCSP 2008(113))。

5.2 外因性要因

プリマキンによる三日熱マラリア並びに卵形マラリアの根治治療では、クロロキンやアーテスネートのような殺シズント薬の前投与あるいは併用投与が行われている。このような前投与薬又は併用薬がプリマキンの有害事象（溶血性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少並びにメトヘモグロビン血症等）に及ぼす影響について検討した。

5.2.1 併用薬又は前投与

クロロキン及びプリマキン（15 mg~30 mg）投与で発現した有害事象は、胃腸障害（腹痛、嘔吐、悪心、下痢、食欲不振）、血液障害（ヘモグロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、貧血、ヘマトクリット減少、白血球増加症）、神経系障害・神経学的障害（頭痛、神経過敏、回転性めまい、浮動性めまい）、皮膚障害（そう痒症／発疹）、一般・全身障害（脱力）に関連するものであり（表 16、表 17 及び表 18）、クロロキン単独投与（15 mg~30 mg）時にみられた有害事象と同様であった（表 14 及び表 15）。

以上、クロロキンをプリマキンと併用投与しても有害事象の発現リスクが増大されることはないものと考えられた。

プリマキン単独投与（表 14 及び表 15）と比較して、プリマキン及びキニーネの併用投与は、白血球増加症及び腹痛が多かったが、メトヘモグロビン血症は少なかった。キニーネによるメトヘモグロビン血症の軽減作用は、高用量のプリマキンで、依然として有効であり、より顕著になった。胃腸障害の発現は、キニーネ及びプリマキン投与でプリマキン単独投与より多かった。キニーネ及びプリマキン投与で、耳鳴又は難聴が新たに有害事象として報告された（2.1.1.2.2.3.4 項）。

以上、プリマキン単独投与と比べ有害事象に異なる点はあるものの、キニーネとプリマキンとの併用投与は安全であり忍容性も良好であり、有害事象の発現リスクが増大されることはないものと考えられた。

プリマキンの単独投与（表 14 及び表 15）と比べて、臨床用量のプリマキン及びドキシサイクリン、アーテスネートあるいはジヒドロアルテミシニン・ピペラキンとの併用投与又は前投与では、ヘモグ

ロビン減少、メトヘモグロビン血症／チアノーゼ、貧血、ヘマトクリット減少等の溶血に関する有害事象の報告はなく、これらの薬剤との併用投与又は前投与の安全性は良好であった（表 20）。

以上、ドキシサイクリン、アーテスネートあるいはジヒドロアルテミシニン・ピペラキンとの併用投与又は前投与は、プリマキンの有害事象の発現リスクを増大することはないものと考えられた。

なお、メフロキン、アトバコン・プログアニル並びにアーテメーター・ルメファントリンに関する安全性情報は国内外の臨床試験論文、臨床研究論文及び[REDACTED]の[REDACTED]資料に用いた参考文献にもなかった。

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

5.3 薬物相互作用

5.3.1 プリマキンとの併用が安全な薬剤

Clayman らは、キニーネ、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）、ニコチンアミド、チオニン、ビンドシェドラグリーン及びトルイジンブルーとプリマキンとの併用投与を報告した(6)。高用量のプリマキン投与では、単独投与に比較して併用投与ではメトヘモグロビン血症が低かった。Edgcomb ら(4)より得られたデータ（2.1.1.2.1項、表 12 を参照）から、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）並びにキニーネは、メトヘモグロビン血症の減少に最も有効であると考えられた。

Clayman らは、「アミノフィリンの静脈内投与により腹部仙痛が短時間軽減されたことから、エフェドリン、テオブロミン及びアミノフィリンとプリマキンを併用投与した。それぞれの薬剤を経口投与すると高用量のプリマキン投与による症状の発現率や重症度が軽減した」と報告している(6)。

プリマキンとの併用が安全な薬剤

- プリマキンにより生じたメトヘモグロビン血症を軽減する薬剤
 - キニーネ
 - メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）（G6PD 欠損症の患者では投与不可）
 - ニコチンアミド

- チオニン
- ビンドシェドラーグリーン
- トルイジンブルー（G6PD 欠損症の患者では投与不可）
- プリマキンによる腹部仙痛が軽減される薬剤
 - エフェドリン
 - テオブロミン
 - アミノフィリン

5.3.2 推奨されない併用薬

キナクリン（メパクリン、Atabrine[®]）は、パマキン(127)やペンタキン(128)の安全性（メトヘモグロビン血症）を増強させることが示されているので、Clayman らは、正確な安全性が評価されるまで、プリマキンをキナクリンと併用しないよう勧告した(6)。Alving らは、NADPH 依存性のプロセスでプリマキンの分解をキナクリンが阻害していることが考えられると報告している(42)。キナクリンは、また、G6PD の基質である NADPH と競合すると考えられ、G6PD 欠損症ではプリマキンの溶血作用を増強すると考えられた。その後、Alving らは、2つの現象に関連性はなく、どちらかといえば G6PD 酵素に対するキナクリンの作用によるという仮説を立てている(42)。

プリマキンとキナクリンとの併用は、今でも禁忌とされている。前投与する場合には、キナクリンとプリマキンの投与を3ヵ月間空けることが推奨されている（TOXNET 2014(121)）。

スルファニルアミド（スルホンアミド系薬剤）及びアセトアニリド（解熱鎮痛薬）は、G6PD 欠損症の志願者でプリマキンと同様に溶血作用がみられたため(41)、プリマキンと併用すべきではない。Luzzatto らは、薬剤誘発性のメトヘモグロビン血症の既往のある G6PD 欠損症の患者では、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）は、溶血性貧血を引き起こす可能性があるとして報告した(92)。フェナゾピリジン、コトリモキサゾール、スルファジアジン、キノロン系薬剤（ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシンを含む）、ニトロフラントイン、ラスブリカーゼ、トルイジンブルーも溶血を誘発し得る(87)(92)。

同様に、アセチルサリチル酸（アスピリン）、アセトアミノフェン（パラセタモール）、シプロフロキサシン、クロラムフェニコール、ビタミン K とその類似体、アスコルビン酸、メサラジン、イソニアジド、グリベンクラミド、二硝酸イソソルビドも、G6PD 欠損症の患者で溶血反応が生じる可能

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

性があるので、注意して投与すべきである(87)(92)。なお、クロロキン並びにキニーネも溶血を生じ得る薬剤に分類されている (87)(92)。

さらに、骨髄抑制薬、抗腫瘍薬、コルヒチン、金塩、ペニシラミン、フェニルブタゾン、骨髄抑制を引き起こすことがあるので、避けるべきである (TOXNET 2014(121))。

推奨されないプリマキンの併用薬

- プリマキンによるメトヘモグロビン血症を増強させる可能性のある薬剤：
 - キナクリン（メパクリン、Atabrine®）、プリマキンとキナクリンの投与は3ヵ月間空けること
- G6PD 欠損症で溶血を生じることが知られている薬剤：
 - 抗マラリア薬：メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）、ダブソン
 - 鎮痛薬／解熱薬：フェナゾピリジン、アセトアニリド
 - 抗菌薬：コトリモキサゾール、スルファジアジン、キノロン系薬剤（ナリジクス酸、シプロフロキサシン、オフロキサシンなど）、ニトロフラントイン
 - その他：ラスブリカーゼ、トルイジンブルー
- 溶血を生じる可能性のあるその他の薬剤：
 - 抗マラリア薬：クロロキン、キニーネ
 - 鎮痛薬／解熱薬：アセチルサリチル酸（高用量のアスピリン）、アセトアミノフェン（パラセタモール）
 - 抗菌薬：スルファサラジン
 - その他：クロラムフェニコール、イソニアジド、アスコルビン酸、グリベンクラミド、ビタミン K とその類似体、二硝酸イソソルビド
- 骨髄抑制を生じ得る薬剤
 - 骨髄抑制薬、抗腫瘍薬、コルヒチン、金塩、ペニシラミン、フェニルブタゾン

5.4 妊娠及び授乳時の使用

プリマキンにより G6PD の状態が不明な胎児で急性の溶血性貧血が生じる可能性があるため、妊娠中の女性は臨床試験から主に除外されたので有害事象の報告はなかった。したがって、プリマキンは妊娠中の女性には禁忌である(112)(113)(3)。

授乳中の女性でのプリマキン投与に関するガイドラインは、不明確のままである。WHO は、プリマキン投与の禁忌を正当化する母乳中へのプリマキンの分泌に関して信頼できるデータはないとしており、授乳中の女性には医学的な管理下でのプリマキンの投与を推奨している(3)。Dollery によれば、

プリマキンは乳汁中に移行するため、プリマキンを投与中の女性は、授乳すべきではなく、少なくとも授乳期間完了後まで投与を遅らせるべきであるとしている(64)。一方、毒性 HSDB データベースでは、プリマキンの母乳への移行が不明であることから、プリマキンの投与に対して注意を喚起している(121)。妊娠及び授乳中の薬剤に関する最新の参考ガイドによるとプリマキンの分子量は胎盤通過又は母乳中へ移行するには十分小さい(129)。

妊娠及び授乳中の三日熱マラリア患者へのプリマキンの使用

- プリマキンにより G6PD の状態が不明な胎児で溶血性貧血が生じる可能性があるため、プリマキンは妊娠中の女性には投与すべきでない (112)(113)(3)。
- 授乳中の女性に関するガイドラインは、何ら信頼できるデータがないままに不明確のままである。
 - WHO は、三日熱マラリアの授乳中の女性患者には、医学的な管理下でのプリマキンの投与を推奨している(3)。
 - WHO ERG は、プリマキンの母乳中への移行に関するさらなる臨床データを求めている(1)。

5.5 過量投与

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) には、過量投与に関する情報の記載はなかった。

の資料の参考文献中で過量投与が 1 例報告されていた。

Burgoine らは、クロロキン及びプリマキンが投与された G6PD 欠損症のミャンマー人の三日熱マラリアの男性患者 (35 歳) が 4 日目に誤ってプリマキンを過量に服用 (165 mg) した 1 例を報告した(130)。投与 4 日目の受診時には、重度の着色尿を伴う錯乱、脱力、結膜蒼白、黄色強膜、ヘマトクリット減少、BUN 上昇、クレアチニン上昇が認められたが、輸血及び適切な治療後に、回復し、1 週間後に退院した。

プリマキンの高用量 (120～240 mg) が投与された Edgcomb らの試験(4)では、腹部仙痛、メトヘモグロビン血症、白血球増加症や白血球減少症が報告された (2.1.1.2.1項を参照)。

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

また、2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日に収集された PBRER/PSUR によれば過量投与が 1 例 (重篤) 及び偶発的過量投与が 1 例 (重篤) 報告されている。

5.6 薬物乱用

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

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告 (PBRER/PSUR: Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report) には薬物乱用に関連する情報はなかった (6.1項を参照)。

5.7 離脱症状及び反跳現象

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文 9 報 (5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2) 及び [REDACTED] の [REDACTED] 資料中の臨床試験論文からは、離脱症状及び反跳現象に関する情報はなかった。

三日熱マラリア又は卵形マラリアの根治治療のためのプリマキンの投与期間は基本 14 日間であるが、[REDACTED] の [REDACTED] 資料中の参考文献中のプリマキン最長 50 週間投与の検討では、離脱症状及び反跳現象に関する有害事象はみられず、有害事象の発現率もプリマキン又はプラセボ間で同様であった (2.1.1.2.2.6項を参照)。

また、PBRER/PSUR には離脱症状及び反跳現象に関連する情報はなかった (6.1項を参照)。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する有害事象として、貧血あるいはめまいが考えられる。国内外の公表臨床試験論文/臨床研究論文並びに [REDACTED] の [REDACTED] 資料中の臨床試験論文に、これらの有害事象の発現を認めた (表 11、表 13、表 16、表 18、表 20、表 23、表 26、表 28、表 29、表 32、表 33)。しかしながら、これらの有害事象に起因すると考えられる自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する有害事象をこれらの公表論文に認めなかった。

また、PBRER/PSUR には自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する情報を認めなかった (6.1項を参照)。

6 市販後データ

国内では、プリマキンは未承認であるため、市販後データは存在しない。プリマキンは、1952年1月に米国で承認され、その後、1972年4月に現在の製剤が米国で承認され、次いでカナダ及びコロンビアで承認され販売されている。調査期間が2013年4月13日～2014年4月12日の最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR：Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report）では、1972年4月12日～2014年4月12日の情報を含む累積した安全性情報が記載されている。以下にこれらの要約を示す。

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

6.1 定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）から得られた安全性情報

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

PBRER/PSUR（2013年4月13日～2014年4月12日）の副作用を表36、表37及び表38に示す。海外で2014年4月12日までに市販後（文献からの報告を含む）に報告された重篤な副作用は、Spontaneous, incl. Literature and Regulatory で51例148件、Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources で8例8件が報告された（表36）。

これらの重篤な副作用の器官別大分類別の例数並びに副作用の件数は、「血液およびリンパ系障害」が31例で最も多く、その主な内容は溶血（19件）、貧血（13件）、メトヘモグロビン血症（9件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」は24例で、発熱（14件）、薬効欠如（5件）、無力症、悪寒、及び不快感が各2件、「臨床検査」は16例でヘモグロビン減少（6件）、心電図QT延長（4件）、薬物濃度治療以下2件、「心臓障害」は8例でチアノーゼ（5件）、頻脈2件、動悸1件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は7例で呼吸困難（6件）、肺臓炎1件、「感染症および寄生虫症」は6例で三日熱マラリア原虫感染（6件）であった。死亡例が1例報告された。（表36、表38）。

Un-sponsored studies では、重篤な副作用が1例2件報告され、その内容は腎不全及び尿細管間質性腎炎であった（表37）。

国内外の公表臨床試験論文及び臨床研究論文9報（5.3.5.1-1、3、4、6～9、5.3.5.4-1、2）及び[REDACTED]の[REDACTED]資料中の臨床試験論文には、QT延長の報告はなかった（2.1.1.1項及び2.1.1.2項）。しかしながら、PBRER/PSUR では、重篤なQT延長が4件報告され、また、クロロキンとプリマキン

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

の併用投与下で QT が延長すると報告されている(131)(73)。これらのことから、添付文書案で、QT 間隔を延長させる可能性のある薬剤と本剤を併用する患者あるいは心疾患等リスクを有する患者では、QT 間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある旨の注意を喚起することとした。

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

表 36 - 定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）から得られた安全性情報
（期間：2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日、累積期間：1972 年 4 月 12 日～2014 年 4 月 12 日）

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
血液およびリンパ系障害								
貧血		13			13			13
溶血		19			19			19
溶血性貧血		3			3			3
血管内溶血		1			1			1
白血球増加症		1		11	12			12
白血球減少症		1		3	4			4
メトヘモグロビン血症	2	9		4	13			13
血液およびリンパ系障害 Sub-total reaction	2	47		18	65			65
血液およびリンパ系障害 Sub-total case	2	31		18	38			38
心臓障害								
不整脈							1	1
房室ブロック				1	1			1
徐脈				1	1			1
チアノーゼ		5		2	7			7
動悸		1			1			1
頻脈		2		1	3			3
心臓障害 Sub-total reaction		8		5	13		1	14
心臓障害 Sub-total case		7		4	11		1	12

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
耳及び迷路障害								
難聴				1	1			1
耳鳴				2	2			2
回転性めまい				1	1			1
耳および迷路障害 Sub-total reaction				4	4			4
耳および迷路障害 Sub-total case				3	3			3
眼障害								
眼の障害		1		1	2			2
眼瞼浮腫		1			1			1
眼部腫脹				1	1			1
黄疸眼				1	1			1
羞明		1			1			1
網膜静脈閉塞		1			1			1
霧視		1			1			1
視力障害		1		2	3			3
眼障害 Sub-total reaction		6		5	11			11
眼障害 Sub-total case		3		4	7			7
胃腸障害								
腹痛		1		2	3			3
上腹部痛				1	1			1
下痢				1	1			1
消化不良		1			1			1
変色便				1	1			1

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
悪心		2		3	5			5
舌痙攣		1			1			1
嘔吐				5	5			5
胃腸障害 Sub-total reaction		5		13	18			18
胃腸障害 Sub-total case		4		5	9			9
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症		2			2			2
胸痛				1	1			1
悪寒		2		3	5			5
死亡	1	1			1			1
不快感	2	2			2			2
薬効欠如		5			5			5
疲労		1		1	2			2
局所腫脹				1	1			1
発熱		14	1	3	17			17
一般・全身障害および投与部位の状態 Sub-total reaction	3	27	1	9	36			36
一般・全身障害および投与部位の状態 Sub-total case	3	24	1	6	30			30
肝胆道系障害								
肝不全		1			1			1
黄疸		1			1			1
肝胆道系障害 Sub-total reaction		2			2			2
肝胆道系障害 Sub-total case		1			1			1

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
感染症および寄生虫症								
胃腸炎				1	1			1
マラリア				1	1			1
三日熱マラリア原虫感染		6		1	7			7
感染症および寄生虫症 Sub-total reaction		6		3	9			9
感染症および寄生虫症 Sub-total case		6		3	9			9
傷害、中毒および処置合併症								
偶発的製品曝露				1	1			1
偶発的過量投与		1			1			1
母乳保育時の曝露				1	1			1
妊娠時曝露				1	1			1
過量投与		1			1			1
各種物質毒性		1			1			1
過少量投与		2			2			2
薬剤使用過程における誤った技法				1	1			1
傷害、中毒および処置合併症 Sub-total reaction		5		4	9			9
傷害、中毒および処置合併症 Sub-total case		4		4	8			8
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1			1			1
血中クレアチニン増加		1			1			1
血中メトヘモグロビン陽性	1	1			1			1
血中カリウム増加		1			1			1
血中尿素増加		1			1			1

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
尿中血陽性				2	2			2
薬物濃度治療量以下		2			2			2
心電図 Q T 延長						3	4	4
ヘモグロビン減少		5			5		1	6
酸素飽和度低下	1	1			1			1
尿検査異常		1			1			1
臨床検査 Sub-total reaction	2	14		2	16	3	5	21
臨床検査 Sub-total case	1	11		2	13	3	5	18
代謝および栄養障害								
食欲減退				1	1			1
代謝および栄養障害 Sub-total reaction				1	1			1
代謝および栄養障害 Sub-total case				1	1			1
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛				1	1			1
顎障害		1			1			1
筋肉痛		3		1	4			4
四肢痛		1			1			1
横紋筋融解症		1			1			1
筋骨格系および結合組織障害 Sub-total reaction		6		2	8			8
筋骨格系および結合組織障害 Sub-total case		3		2	5			5
神経系障害								
浮動性めまい		2			2			2
頭痛				3	3			3

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
神経系障害 Sub-total reaction		2		3	5			5
神経系障害 Sub-total case		2		3	5			5
精神障害								
失見当識		1			1			1
幻覚		1			1			1
精神障害 Sub-total reaction		2			2			2
精神障害 Sub-total case		2			2			2
腎および尿路障害								
着色尿	2	4		1	5			5
血尿				1	1			1
ヘモグロビン尿	2	2			2			2
腎尿細管壊死		1			1			1
腎および尿路障害 Sub-total reaction	4	7		2	9			9
腎および尿路障害 Sub-total case	2	4		2	6			6
生殖系および乳房障害								
勃起不全				1	1			1
生殖系および乳房障害 Sub-total reaction				1	1			1
生殖系および乳房障害 Sub-total case				1	1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	1	6			6			6
肺臓炎		1			1			1
湿性咳嗽				1	1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Sub-total reaction	1	7		1	8			8

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b		合計
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Sub-total case	1	7		1	8			8
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡				1	1			1
寒冷蕁麻疹				1	1			1
剥脱性皮膚炎						1	1	1
手皮膚炎						1	1	1
そう痒症		1			1			1
発疹			1	3	3			3
紅斑性皮疹		2			2			2
斑状皮疹				1	1			1
蕁麻疹				3	3			3
黄色皮膚				1	1			1
皮膚および皮下組織障害 Sub-total reaction		3	1	10	13	2	2	15
皮膚および皮下組織障害 Sub-total case		2	1	8	10	2	2	12
社会環境								
治療非遵守				1	1			1
社会環境 Sub-total reaction				1	1			1
社会環境 Sub-total case				1	1			1
外科および内科処置								
マラリア予防				1	1			1
外科および内科処置 Sub-total reaction				1	1			1
外科および内科処置 Sub-total case				1	1			1

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

器官別大分類 MedDRA 基本語	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources ^b	合計	
	重篤		非重篤		合計	重篤		
	期間	累積	期間	累積	累積	期間	累積	累計
血管障害								
クリオグロブリン血症				1	1			1
低血圧		1			1			1
血管障害 Sub-total reaction		1		1	2			2
血管障害 Sub-total case		1		1	2			2
Grand total reaction	12	148	2	86	234	5	8	242
Grand total case ^a	5	51	1	41	77	5	8	85

a 器官別大分類では副作用（reaction）の件数は重複して集計され、Grand total は症例数(Case)を示しているため、器官別大分類の合計と等しくない

b 臨床試験を含まない

表 37 - Un-sponsored studies の重篤な副作用（期間：2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日、
累積期間：1972 年 4 月 12 日～2014 年 4 月 12 日）

器官別大分類 基本語	Un-sponsored studies		合計
	重篤		
	期間	累積	累計
腎および尿路障害			
腎不全		1	1
尿細管間質性腎炎		1	1
腎および尿路障害 Sub-total reaction		2	2
腎および尿路障害 Sub-total case		1	1
Grand total reaction		2	2
Grand total casea ^a		1	1

a 器官別大分類では副作用（reaction）の件数は重複して集計され、Grand total は症例数(Case)を示しているため、器官別大分類の合計と等しくない

表 38 - 海外で市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別の例数
(2013 年 4 月 13 日～2014 年 4 月 12 日まで)

器官別大分類（SOC）	症例数
血液およびリンパ系障害	31
一般・全身障害および投与部位の状態	24
臨床検査	16
心臓障害	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7
感染症および寄生虫症	6
胃腸障害	4
傷害、中毒および処置合併症	4
腎および尿路障害	4
皮膚および皮下組織障害	4
眼障害	3
筋骨格系および結合組織障害	3
神経系障害	2
精神障害	2
肝胆道系障害	1
血管障害	1

参考文献

1. 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.
2. 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/>
3. World Health Organization.Guidelines for the treatment of malaria Second edition. 2010; 47-53.
4. 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.
5. Hockwald RS, Arnold J, Clayman CB, Alving AS. Toxicity of primaquine in Negroes. J Am Med Assoc. 1952; 149(17): 1568-1570.
6. Clayman CB, Arnold J, Hockwald RS, Yount EH Jr., Edgcomb JH, Alving, AS. Toxicity of primaquine in Caucasians. J Am Med Assoc.1952; 149(17):1563-1568.
7. Archambeault CP. Mass antimalarial therapy in veterans returning from Korea. JAm Med Assoc. 1954;154(17): 1411-1415.
8. Cowan WK, Evans DA. PRIMAQUINE AND METHEMOGLOBIN. Clin Pharmacol Ther. 1964; 5: 307-309.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. Am J Trop Med Hyg. 2009;81(5):747-753.
13. 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.
14. Luxemburger C, van Vugt M, Jonathan S, McGready R, Looareesuwan S, White NJ, et al. Treatment of vivax malaria on the western border of Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg.1999; 93(4): 433-438.

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

15. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Phophak N, Srivilairit S, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(4):720-726.
16. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG Jr., Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* malaria relapse. *Clin Infect Dis*.2004; 39(8): 1095-1103.
17. 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.
18. Arias AE, Corredor A. Low response of Colombian strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol*. 1989; 40(1): 21-23.
19. 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.
20. Krudsood S, Wilairatana P, Tangpukdee N, Chalermrut K, Srivilairit S, Thanachartwet V, et al. Safety and tolerability of elubaquine (bulaquine, CDRI 80/53) for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Korean J Parasitol*.2006; 44(3): 221-228.
21. 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.
22. Schlossberg, D. Reaction to primaquine. *Ann Intern Med*.1980; 92(3): 435.
23. 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.
24. Sutanto I, Tjahjono B, Basri H, Taylor WR, Putri FA, Meilia RA, et al. Randomized, open-label trial of primaquine against vivax malaria relapse in Indonesia. *Antimicrob Agents Chemother*.2013; 57(3): 1128-1135.
25. Elmes NJ, Nasveld PE, Kitchener SJ, Kocisko DA, Edstein MD. The efficacy and tolerability of three different regimens of tafenoquine versus primaquine for postexposure prophylaxis of *Plasmodium vivax* malaria in the Southwest Pacific. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.2008; 102(11): 1095-1101.
26. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phophak N, Baird JK, Brittenham GM, et al. High-dose primaquine regimens against relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg*.2008; 78(5): 736-740.
27. Clyde DF, McCarthy VC. Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med Hyg*. 1977; 26(3): 562-563.
28. Carmona-Fonseca J, Alvarez G, Maestre A. Methemoglobinemia and adverse events in *Plasmodium vivax* malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. *Am J Trop Med Hyg*.2009; 80(2): 188-193.

29. 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.
30. Soto J, Toledo J, Rodriquez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, et al. Primaquine prophylaxis against malaria in nonimmune Colombian soldiers: efficacy and toxicity. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.*1998; 129(3): 241-244.
31. 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.
32. Fryauff DJ, Baird JK, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie TL, et al. Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet.*1995;346(8984): 1190-1193.
33. 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.
34. Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxycycline.1999; *Clin Infect Dis* 29(6): 1502-1506.
35. Wittmer JF. Aeromedical Aspects of Malaria Prophylaxis with Chloroquine- Primaquine. *Aerosp Med.*1963; 34: 944-947.
36. Soto J, Toledo J, Rodriquez M, Sanchez J, Herrera R, Padilla J, et al J. Double-blind, randomized, placebo-controlled assessment of chloroquine/primaquine prophylaxis for malaria in nonimmune Colombian soldiers. *Clin Infect Dis.*1999; 29(1): 199-201.
37. Shanks GD, Barnet A, Edstein MD, Rieckmann KH. Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. *Med J Aust.*1995; 162(6): 306-307, 309-310.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Flanagan CL, Schrier SL, Carson PE, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. VIII. The effect of drug administration on parameters of primaquine sensitivity. *J Lab Clin Med.*1958; 51(4): 600-608.
42. 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

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

- Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration: a preliminary report. Bull World Health Organ.1960; 22: 621-631.
43. Kellermeyer RW, Tarlov AR, Schrier SL, Carson PE, Alving AS. The hemolytic effect of primaquine. XIII. Gradient susceptibility to hemolysis of primaquine-sensitive erythrocytes. J Lab Clin Med.1961; 58: 225-233.
 44. 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.
 45. Fisher GU, Gordon MP, Lobel HO, Runcik K. Malaria in soldiers returning from Vietnam. Epidemiologic, therapeutic, and clinical studies. Am J Trop Med Hyg .1970; 19(1): 27-39.
 46. Carr ME Jr., Fandre MN, Oduwa FO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in two returning Operation Iraqi Freedom soldiers who developed hemolytic anemia while receiving primaquine prophylaxis for malaria. Mil Med. 2005; 170(4): 273-276.
 47. Aung Than B, Hla-Pe U, Thein T . Primaquine induced haemolysis in G-6-PD deficient Burmese. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1970; 64(5): 785-786.
 48. Charoenlarp P, Areekul S, Pholpothi T, Harinasuta T. The course of primaquine-induced haemolysis in G-6-PD-deficient Thais. J Med Assoc Thai. 1973; 56(7): 392-397.
 49. Everett WD, Yoshida A, Pearlman E . Hemoglobin E and glucose-6-phosphate deficiency in the Khmer Air Force (Cambodia). Am J Trop Med Hyg.1977; 26(4): 597-601.
 50. 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.
 51. 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. Bull World Health Organ.1967; 36(2): 303-308.
 52. Pannacciulli I, Salvidio E, Tizianello A, Parravidino G. Hemolytic effects of standard single dosages of primaquine and chloroquine on G-6-PD-deficient caucasians. J Lab Clin Med.1969; 74(4): 653-661.
 53. 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.
 54. George JN, Sears DA, McCurdy PR, Conrad ME. Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. J Lab Clin Med.1967; 70(1): 80-93.
 55. Stevenson DD, McGerity JL. Simultaneous drug reactions in the same patient. Chloroquine-Primaquine sensitivity. JAMA.1970; 212(4): 624-626.
 56. Khoo KK. The treatment of malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients in Sabah. Ann Trop Med Parasitol.1981; 75(6): 591-595.

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

57. 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.
58. 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.
59. Ramos Junior WM, Sardinha JF, Costa MR, Santana MS, Alecrim MG, Lacerda MV. Clinical aspects of hemolysis in patients with *P. vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. *Braz J Infect Dis.*2010; 14(4): 410-412.
60. Buchachart K, Krudsood S, Singhasivanon P, Treeprasertsuk S, Phophak N, Srivilairit S, et al. Effect of primaquine standard dose (15 mg/day for 14 days) in the treatment of vivax malaria patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*2001; 32(4): 720-726.
61. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Bussaratid V, et al. Chloroquine sensitivity of *Plasmodium vivax* in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol.*1999; 93(3): 225-230.
62. Cahn MM, Levy EJ. The tolerance to large weekly doses of primaquine and amodiaquine in primaquine-sensitive and non-sensitive subjects. *Am J Trop Med Hyg.*1962; 11: 605-606.
63. Silachamroon U, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Wilairatana P, Chalearmrult K, Mint HY, et al. Clinical trial of oral artesunate with or without high-dose primaquine for the treatment of vivax malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.*2003; 69(1): 14-18.
64. Dollery C. Therapeutic drugs. London, UK, Churchill Livingstone.1991: 209-213.
65. Briggs GF, RK; Yaffe SJ. Primaquine. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference Guide in Pregnancy and Lactation*, Ninth Edition. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.2011; 1208.
66. 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 non-sensitive children. *Am J Trop Med Hyg.*1961; 10: 128-134.
67. Betuela I, Bassat Q, Kiniboro B, Robinson LJ, Rosanas-Urgell A, Stanisic D, et al. Tolerability and safety of primaquine in Papua New Guinean children 1 to 10 years of age. *Antimicrob Agents Chemother.*2012; 56(4): 2146-2149.
68. Moore BR, Salman S, Benjamin J, Page-Sharp M, Robinson LJ, Waita E, Batty KT, 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.
69. 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.
70. 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.

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

71. Brennecke FE, Alving AS, Arnold J, Bergenstal DM. A preliminary report on the effect of certain 8-aminoquinolines in the treatment of arthritis rheumatoid. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1951; 38: 795-796.
72. Blake WD. Methemalbumin II. Effect of Pamaquine and Quinine on Pathways of Hemoglobin Metabolism. *J Clin Invest*. 1948; 27(3 Pt 2):144-150.
73. 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.
74. Binh VQ, Chinh NT, Thanh NX, Cuong BT, Quang NN, Dai B, et al. Sex affects the steady-state pharmacokinetics of primaquine but not doxycycline in healthy subjects. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 ; 81(5):747-753.
75. Nasveld P, Kitchene S, Edstein M and 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.
76. Alving AS, Arnold J, Robinson DH. Mass therapy of subclinical vivax malaria with primaquine. *J Am Med Assoc*. 1952;149(17):1558-1562.
77. 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.
78. Pukrittayakamee S, Chantira 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.
79. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantira A, Clemens R, White NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in Plasmodium vivax malaria. *J Infect Dis*. 1994; 169(4):932-935.
80. Singh J, Ray AP, Misra BG, Nair, CP. Antirelapse treatment with primaquine and pyrimethamine. *Indian J Malariol*. 1954; 8(2): 127-136.
81. Garfield RM, Vermund SH. Changes in malaria incidence after mass drug administration in Nicaragua. *Lancet*. 1983;2(8348):500-503.
82. 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.
83. 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. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(8): 1067-1072.

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

84. 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.
85. Baird JK, Rieckmann KH. Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends Parasitol.* 2003;19(3):115-120.
86. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1336-1345.
87. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.*2008; 371(9606): 64-74.
88. Clyde, DF. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. *Bull World Health Organ.* 1981; 59(3): 391-395.
89. Dollery, C. *Therapeutic drugs.* London, UK, Churchill Livingstone. 1991; 209-213.
90. 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.
91. 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.
92. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol.*2014; 164(4): 469-480.
93. 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.
94. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem.*2009; 44(3): 937-953.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science.*1956; 124(3220): 484-485.
99. Kirkman HN, Crowell BB. Molecular deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in primaquine sensitivity. *Nature.* 1963;197:286-287.
100. Baird, JK, Surjadaja, C. Consideration of ethics in primaquine therapy against malaria transmission. *Trends Parasitol.*2011; 27(1): 11-16.

2.7.4 臨床的安全性

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

- 101.Beutler, E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84(11): 3613-3636.
- 102.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.
- 103.Luzzatto L, Poggi VE. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology of Infancy and Childhood*. SH Orkin et al. Philadelphia Saunders. 2009; 883–907.
- 104.Myat-Phone K, Myint Oo, Aung N, 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.
- 105.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.
- 106.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. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999; 93(6): 637-640.
- 107.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.
- 108.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.
- 109.Vivona S, Brewer GJ, Conrad M, Alving AS. The concurrent weekly administration of chloroquine and primaquine for the prevention of Korean vivax malaria. *Bull World Health Organ*.1961; 25: 267-269.
- 110.Fisher GU, Gordon MP, Lobel HO, Runcik K. Malaria in soldiers returning from Vietnam. Epidemiologic, therapeutic, and clinical studies. *Am J Trop Med Hyg*. 1970;19(1):27-39.
- 111.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.
- 112.Centers for Disease Control and Prevention.CDC TREATMENT GUIDELINES Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians) July 2013.2013; 1-8.
- 113.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.
- 114.World Health Organization. World malaria report : 2013. WHO Global Malaria Programme. 2013 , Geneva, Switzerland.
- 115.Galappaththy GN, Tharyan P,Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev*.2013; 10: CD004389.

116. 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.
117. Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, Alexandre MA, Magalhaes BM, Siqueira AM, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of *Plasmodium vivax* malaria: to what extent does this parasite kill? *Clin Infect Dis.* 2012; 55(8): e67-74.
118. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria Third edition. 2015.
119. Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers 2009. 2009; 10-47.
120. Public Health Agency of Canada. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria. 2014.
121. TOXNET (2014). Primaquine. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Bethesda, MD USA, NLM.
122. Thong YH, Ferrante A, Rowan-Kelly B. Primaquine inhibits mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1978; 72(5): 537-539.
123. Fryauff DJ, Church LW, Richards AL, Widjaja H, Mouzin E, Ratiwayanto S, et al. Lymphocyte response to tetanus toxoid among Indonesian men immunized with tetanus-diphtheria during extended chloroquine or primaquine prophylaxis. *J Infect Dis.* 1997; 176(6): 1644-1648.
124. Fryauff DJ, Cryz SJ, Widjaja H, Mouzin E, Church LW, Sutamihardja MA, et al. Humoral immune response to tetanus-diphtheria vaccine given during extended use of chloroquine or primaquine malaria chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* 1998; 177(6): 1762-1765.
125. Fryauff DJ, Mouzin E, Church LW, Ratiwayanto S, Hadiputranto H, Sutamihardja MA, et al. Lymphocyte response to tetanus toxin T-cell epitopes: effects of tetanus vaccination and concurrent malaria prophylaxis. *Vaccine.* 1999; 17(1): 59-63.
126. Kulkarni SP, Shah SR, Kadam PP, Sridharan K, Hase NK, Shetty PP, et al. Pharmacokinetics of single-dose primaquine in patients with chronic kidney dysfunction. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(4): 330-333.
127. Earle DP, Bigelow FS, Zubrod CG, Kane, CA. Studies on the Chemotherapy of the Human Malaria. Ix. Effect of Pamaquine on the Blood Cells of Man. *J Clin Invest.* 1948; 27(3 Pt 2): 121-129.
128. Atchley JA, Yount EH et al. 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.
129. Briggs GF RK; Yaffe SJ. Primaquine. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference Guide in Pregnancy and Lactation*, Ninth Edition. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 1208.
130. Burgoine KL, Bancone G, Nosten F. The reality of using primaquine. *Malar J.* 2010; 9: 376.
131. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet.* 2014; 383: 1049-58.

2.7.4 臨床的安全性
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

7 付録

該当なし



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Date:

Total number of pages: 2

2.7.5 参考文献
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

参考文献は、Module 2.5、Module 2.7.3、Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。



サノフィ株式会社

プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Date:

Total number of pages: 79

目 次

プリマキン錠 15 mg「サノフィ」	1
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	1
表 目 次.....	5
図 目 次.....	7
略号と用語の定義	8
1 臨床試験一覧表.....	9
2 個々の試験の概要	13
2.1 海外の臨床試験報告	14
2.1.1 Gogtay NJ らの報告（5.3.5.1-1、評価資料）	14
2.1.1.1 試験方法.....	14
2.1.1.2 患者背景.....	15
2.1.1.3 有効性の評価	15
2.1.1.4 安全性の評価	16
2.1.1.5 結論.....	16
2.1.2 Rajgor DD らの報告（5.3.5.1-2、評価資料）	17
2.1.2.1 試験方法.....	17
2.1.2.2 患者背景.....	18
2.1.2.3 有効性の評価	19
2.1.2.4 安全性の評価	20
2.1.2.5 結論.....	20
2.1.3 Rowland M らの報告（5.3.5.1-3、評価資料）	21
2.1.3.1 試験方法.....	21
2.1.3.2 患者背景.....	22
2.1.3.3 有効性の評価	22
2.1.3.4 安全性の評価	25
2.1.3.5 結論.....	25
2.1.4 Villalobos-Salcedo JM らの報告（5.3.5.1-4、評価資料）	26
2.1.4.1 試験方法.....	26

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2.1.4.2	患者背景.....	28
2.1.4.3	有効性の評価	28
2.1.4.4	安全性の評価	30
2.1.4.5	結論.....	30
2.1.5	Alvarez G らの報告 (5.3.5.1-5、評価資料)	31
2.1.5.1	試験方法.....	31
2.1.5.2	患者背景.....	32
2.1.5.3	有効性の評価	33
2.1.5.4	安全性の評価	35
2.1.5.5	結論.....	35
2.1.6	Carmona-Fonseca J らの報告 (5.3.5.1-6、評価資料)	36
2.1.6.1	試験方法.....	36
2.1.6.2	患者背景.....	37
2.1.6.3	有効性の評価	38
2.1.6.4	安全性の評価	40
2.1.6.5	結論.....	40
2.1.7	Leslie T らの報告 (5.3.5.1-7、評価資料)	41
2.1.7.1	試験方法.....	41
2.1.7.2	患者背景.....	42
2.1.7.3	有効性の評価	42
2.1.7.4	安全性の評価	44
2.1.7.5	結論.....	45
2.1.8	Leslie T らの報告 (5.3.5.1-8、評価資料)	46
2.1.8.1	試験方法.....	46
2.1.8.2	患者背景.....	47
2.1.8.3	有効性の評価	49
2.1.8.4	安全性の評価	53
2.1.8.5	結論.....	53
2.1.9	Krudsod S らの報告 (5.3.5.1-9、評価資料)	54
2.1.9.1	試験方法.....	54
2.1.9.2	患者背景.....	56
2.1.9.3	有効性の評価	57
2.1.9.4	安全性の評価	57
2.1.9.5	結論.....	59
2.2	国内の臨床研究報告	60
2.2.1	Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1、評価資料)	60

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2.2.1.1	試験方法.....	60
2.2.1.2	患者背景.....	61
2.2.1.3	有効性の評価	63
2.2.1.4	安全性の評価	66
2.2.1.5	結論.....	67
2.2.2	小林らの報告（5.3.5.4-2、参考資料）	68
2.2.2.1	試験方法.....	68
2.2.2.2	患者背景.....	69
2.2.2.3	有効性の評価	69
2.2.2.4	安全性の評価	71
2.2.2.5	結論.....	71
2.2.3	Miura T らの報告（5.3.5.4-3、参考資料）	72
2.2.3.1	試験方法.....	72
2.2.3.2	患者背景.....	73
2.2.3.3	有効性の結果	73
2.2.3.4	安全性の評価	74
2.2.3.5	結論.....	75
2.2.4	水野らの報告（5.3.5.4-4、参考資料）	76
2.2.4.1	試験方法.....	76
2.2.4.2	患者背景.....	77
2.2.4.3	有効性の評価	78
2.2.4.4	安全性の評価	78
2.2.4.5	結論.....	79

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び臨床研究の一覧表	10
表 2 - 試験概要	14
表 3 - プリマキン未投与（A 群）、プリマキン 5 日間投与（B 群）又はプリマキン 14 日間投与（C 群）した時の三日熱マラリアの再発	16
表 4 - 試験概要	17
表 5 - 患者背景（1998 年 7 月～2000 年 4 月）	19
表 6 - 三日熱マラリアの再発現及びプリマキン 14 日間投与群の再発現例の PCR-SSCP 法による 遺伝子型解析	19
表 7 - 試験概要	21
表 8 - アフガニスタン難民キャンプでのプリマキン投与群及び未投与群の三日熱マラリアの再発（臨床的寄生虫血症発現）までの幾何学的平均期間	23
表 9 - 試験概要	26
表 10 - 患者背景	28
表 11 - 登録時の臨床検査値の平均値（SD）	28
表 12 - 血中マラリア原虫の消失	29
表 13 - 再発と推定された 10 例の患者背景	29
表 14 - 試験概要	31
表 15 - 三日熱マラリア症例の患者背景：2003 年 9 月～2004 年 9 月	33
表 16 - 再発現・追跡不能の例数とその割合並びに再発現に関する生存時間解析の要約	33
表 17 - コロンビアの三日熱マラリア患者を対象としたクロロキン及びプリマキン 3 群投与による per-protocol 解析*	35
表 18 - 試験概要	36
表 19 - 各投与群の三日熱マラリア症例の患者背景	38
表 20 - 投与群別及び解析別の追跡期間中（120 日間）の再発現 ^{a)}	39
表 21 - 試験概要	41
表 22 - パキスタンのアフガン難民の三日熱マラリア症例の投与群別による患者背景	42

表 23 - パキスタンのアフガン難民の追跡期間（9 ヶ月間）中の三日熱マラリア再発現症例の年齢別、性別及び投与群別の調整オッズ比（OR）	43
表 24 - 登録後の 3 ヶ月毎の投与群別による三日熱マラリア感染：三日熱マラリアの発現例数（%）及び感染の調整オッズ比（OR） / （2000 年 6 月～2001 年 8 月）	43
表 25 - パキスタンのアフガン難民の追跡期間中（9 ヶ月間）の三日熱マラリアの再感染又は再発例数（%）（2000 年 6 月～2001 年 8 月）	44
表 26 - パキスタンのアフガン難民の登録後 9 ヶ月間の年齢別による三日熱マラリア再発現（再発又は再感染）の要約（2000 年 6 月～2001 年 8 月）	44
表 27 - 試験概要	46
表 28 - 登録時の投与群別の患者背景	48
表 29 - 11 ヶ月間の追跡期間中の各投与群の性別、年齢別及び難民村別の治療失敗例数（%）	49
表 30 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析（95%CI）	50
表 31 - 追跡期間（11 ヶ月間）中の各投与群の三日熱マラリア症状発現の頻度	51
表 32 - 追跡期間中（11 ヶ月間）の一定期間毎の治療失敗例数（%）	51
表 33 - 試験概要	54
表 34 - 患者背景及び臨床検査所見	56
表 35 - 再発率、発熱及び原虫の消失時間	57
表 36 - 各グループの有害事象*	58
表 37 - 試験概要	60
表 38 - 患者背景及び抗マラリア薬	62
表 39 - プリマキン投与後の再発	64
表 40 - 試験概要	68
表 41 - 患者背景及びプリマキン投与後の経過（n=18）	70
表 42 - 試験概要	72
表 43 - 東京大学医科研病院の過去 10 年間の輸入マラリア症例の患者背景	73
表 44 - プリマキン投与後に再発した三日熱マラリア症例	74
表 45 - 試験概要	76
表 46 - 本邦の小児輸入マラリア症例（1980～1999 年）	77

図 目 次

図 1 - 1 年間に渡る追跡期間中のプリマキン未投与群及びプリマキン 5 日間投与群の三日熱マラリアの再発率（5 日間投与試験）	24
図 2 - 1 年間に渡る追跡期間中のプリマキン未投与群又はプリマキン 14 日間投与群の三日熱マラリアの再発率（14 日間投与試験）	24
図 3 - 投与群別の再発現までの生存時間解析：クロロキンとプリマキン（3 群）の投与開始から三日熱マラリア再発現までの Kaplan-Meier 曲線	34
図 4 - 投与群別の再発現までの期間（Kaplan-Meier 曲線）	38
図 5 - 登録時、投与期間終了時（8 週間）及び追跡期間終了時（11 ヶ月間）の症例の内訳	48
図 6 - 11 ヶ月間の追跡期間中の投与群別の Kaplan Meier 生存曲線	52
図 7 - 投与後の期間（2～11 ヶ月間）に限定した投与群別の Kaplan Meier 生存曲線	52
図 8 - ヘマトクリットの推移	58
図 9 - プリマキン投与後の再発の有無と体重当たりの総投与量との関係	66

略号と用語の定義

95%CI:	95% confidence interval (95%信頼区間)
ALT:	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
ANOVA:	analysis of variance (分散分析)
AOR:	adjusted odds ratio (調整オッズ比)
ARR:	absolute risk reduction (絶対リスク減少)
AST:	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
Cmax:	maximum drug concentration (最高血中濃度)
CQ:	chloroquine (クロロキン)
df:	degree of freedom (自由度)
DNA:	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
G6PD:	glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (グルコース-6-リン酸脱水素酵素)
Hb:	hemoglobin (ヘモグロビン)
IQR:	Interquartile range (四分位範囲)
ITT:	intent-to-treat
LCMS:	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry (液体クロマトグラフィー質量分析法)
MQ:	mefloquine (メフロキン)
msp-1:	merozoite surface protein-1 (メロゾイト表面蛋白 1)
NNT:	number needed to treat (治療必要例数)
PCR:	Polymerase Chain Reaction (ポリメラーゼ連鎖反応)
PQ:	primaquine (プリマキン)
RR:	relative risk (相対リスク)
SD:	standard deviation (標準偏差)
SSCP:	Single Strand Conformation Polymorphism (一本鎖高次構造多型)
STD:	standard total dose (標準総投与量)
WHO:	World Health Organization (世界保健機関)

1 臨床試験一覧表

プリマキンリン酸塩（以下、プリマキン）の三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防に関する
効能・効果を申請するにあたり、本剤の有効性又は安全性の評価の一助になり得ると考えられた国内
外の臨床試験・臨床研究報告 13 報の一覧表を表 1 に示す。

表 1 - 臨床試験及び臨床研究の一覧表

報告者 (年) 添付資料番号 実施国 (施設数)	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
Gogtay NJ ら (1999) 5.3.5.1-1 インド (1 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象とした再発抑制 に関するプリマキン 5 日間投与及び WHO が推奨する 14 日間投与との比較検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較 試験	プリマキン未投与群 : プリマキン 5 日間投与群 : プリマキン 14 日間投与群 : プリマキン 15 mg/日	60 62 63	— 5 日間 14 日間
Rajgor DD ら (2003) 5.3.5.1-2 インド (2 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関する有効性 をプリマキン 15 mg/日、14 日間投与及び プリマキン未投与と比較した検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	プリマキン未投与群 : プリマキン 14 日間投与群 : プリマキン 15 mg/日	142 131	— 14 日間
Rowland M ら (1999) 5.3.5.1-3 パキスタン (1 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するプリマ キン未投与とプリマキン 5 日間投与との比 較並びにプリマキン未投与とプリマキン 14 日間投与との比較 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1996~97 プリマキン未投与群 : プリマキン 5 日間投与群 : プリマキン 0.25 mg/kg/日 1997~98 プリマキン未投与群 : プリマキン 14 日間投与群 : プリマキン 0.25 mg/kg/日	250 250 100 100	— 5 日間 — 14 日間
Villalobos-Salc edo JM ら (2000) 5.3.5.1-4 ブラジル (1 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリアの再発抑制に関するクロロ キン投与後のプリマキン標準投与及びプリ マキン短期間投与の比較検討 -無作為化、並行群間比較試験	プリマキン標準投与群 : プリマキン 0.25 mg/kg/日 プリマキン短期間投与群 : 1 日目に 0.75 mg/kg/日、2、3、 4 日目に 0.5 mg/kg/日、5 日目 に 0.25 mg/kg/日	31 30	14 日間 5 日間
Alvarez G ら (2006) 5.3.5.1-5 コロンビア (2 地域)	-三日熱マラリア -クロロキン投与後の三日熱マラリア患者を 対象としたプリマキン 45、105 及び 210 mg 投与時の再発抑制に関する比較検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1) プリマキン 45 mg 群 : プリマキン 15 mg/日 2) プリマキン 105 mg 群 : プリマキン 15 mg/日 3) プリマキン 210 mg 群 : プリマキン 15 mg/日	71 71 68	3 日間 7 日間 14 日間
Carmona-Fons eca J ら (2009) 5.3.5.1-6 コロンビア (2 地域)	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象としてプリマキ ンの再発に及ぼす影響の比較検討 a: プリマキンの標準総投与量 (STD : 3.5 mg/kg) の 3 日間分割投与及び 14 日間分 割投与との比較検討 b: 標準総投与量の 71%量及び 50%量を 3 日間分割投与した時の比較検討 -無作為化、非盲検、並行群間比較試験	1) STD-14 群 : 0.25 mg/kg/日 2) STD-3 群 : 1.17 mg/kg/日 3) 71% STD-3 群 : 0.83 mg/kg/日 34) 50% STD-3 群 : 0.58 mg/kg/日	68 65 28 27	14 日間 3 日間 3 日間 3 日間

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

報告者 (年) 添付資料番号 実施国 (施設数)	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
Leslie T ら (2004) 5.3.5.1-7 パキスタン (1 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、プラセボを 対照薬として、プリマキンの再発抑制に及 ぼす影響をプリマキン 14 日間の管理指導下 の投与及び非管理指導下の投与との比較検 討 -単施設、無作為化、非盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験	1) プラセボ群 : 2) 管理投与群 : プリマキン 0.25 mg/kg 3) 非管理投与群 : プリマキン 0.25 mg/kg	212 210 173	— 14 日間 14 日間
Leslie T ら (2008) 5.3.5.1-8 パキスタン (3 地域)	-三日熱マラリア -プリマキンの三日熱マラリア患者の再発抑 制に及ぼす影響について、プラセボを対照 薬として、プリマキン 1 日 1 回 14 日間投 与並びにプリマキン 週 1 回 8 週間投与との 比較検討 -非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群 間比較試験	1) プラセボ 8 週間投与群 : 2) プリマキン 14 日間投与群 : プリマキン 0.5 mg/kg/日 3) プリマキン 8 週間投与群 : プリマキン 0.75 mg/kg/週	71 55 74	8 週間 14 日間 8 週間
Krudsood S ら (2008) 5.3.5.1-9 タイ (1 施設)	-三日熱マラリア -三日熱マラリア患者を対象に、選択された プリマキンの投与方法とアーテスネートと の有効性、安全性及び忍容性、さらに原虫 並びに発熱の消失時間の検討 -単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較 試験	急性期治療薬 : アーテスネート 1) グループ 1 : プリマキン 30 mg/日 2) グループ 2 : プリマキン 30 mg/日 3) グループ 3 : プリマキン 30 mg/日 4) グループ 4 : プリマキン 30 mg/日 5) グループ 5 : プリマキン 30 mg/日 6) グループ 6 : プリマキン 30 mg×2 回/日	60 57 56 48 52 49	5 日間 7 日間 9 日間 11 日間 14 日間 7 日間
Shimizu S ら (2015) 5.3.5.4-1 日本 (30 施設)	-日本人症例 : 三日熱マラリア及び卵形マ ラリア -日本人旅行者の三日熱マラリア及び卵形マ ラリアの根治治療のためのプリマキンの至 適用量の検討-後ろ向き解析- -多施設、観察研究、ケースコントロール研 究	プリマキン 15 mg/日 プリマキン 30 mg/日 その他の用法用量	94 (Pv ^a 75, Po ^a 19) 48 37 —	14 日間 14 日間 7 日間 24 日間
小林 ら (2013) 5.3.5.4-2 日本 (1 施設)	-日本人症例 : 三日熱マラリア及び卵形マ ラリア -国立国際医療研究センター病院にてプリマ キンを使用したマラリア症例を対象にプリ マキンの副作用及び投与量に関する検討 -単施設、観察研究、ケースコントロール研 究	S (標準量) : 15 mg/日 H (高用量) : 30 mg/日	18 (Pv ^a 13, Po ^a 5) 9 9	14 日間 14 日間

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

報告者（年） 添付資料番号 実施国 （施設数）	-対象疾患 -試験目的 -試験デザイン	投与群 投与量	症例数	投与 期間
Miura T ら （2005） 5.3.5.4-3 日本 （1 施設）	-日本人症例：三日熱マラリア（卵形マラリア*） -国内マラリア患者の患者背景及び臨床経過データの解析からのマラリア治療の問題点の検討 -単施設、観察研究、ケースコントロール研究	Pv ^a 再発後のプリマキンの投与量：15 mg/日又は 30 mg/日	47 (Pv ^a 36,Po ^{*a} 11)	7、9、11、14 又は 28 日間
水野ら（2000） 5.3.5.4-4 日本 （1 施設）	日本人小児症例：三日熱マラリア及び卵形マラリア -幼小児のマラリア感染例は発症経過が定型的でなく、短期間に重篤で致命的となる危険性が高く、その医療対応に万全を期する必要があるため、国内マラリア発生状況の実態調査成績から 1980 年以降の 15 歳以下の小児例の検討 -アンケートによる国内小児マラリアの調査、ケースコントロール研究	記載なし	7(Pv ^a 5,Po ^a 2)	記載なし

*：Po の投与内容が不明のため集計から除外

a Pv：三日熱マラリア、Po：卵形マラリア

2 個々の試験の概要

本 Module 中に掲載した個々の臨床試験・臨床研究論文の概要は、公表論文の記載に基づき作成した。しかしながら、原著の結論がプリマキンの申請内容と合致しないと考えられたため、申請者の見解を示した。図表は、個々の公表論文に掲載されているものを日本語の表記として記載し、あるいは一部の図表は改変して示した。また、個々の論文中の誤記載と考えられる箇所については、申請者の判断で正しいと考えられる内容を[]に示した。

なお、個々の臨床試験・臨床研究論文中のプリマキン投与後の三日熱マラリア症状の発現に関して、[2.1.5項](#)、[2.1.6項](#)及び[2.1.7項](#)のように「再発」と「新たな感染（再感染）」を区別している場合は「再発現」と表記し、区別していない場合は「再発」と表記した。

2.1 海外の臨床試験報告

海外の臨床試験 9 報の個々の試験の概要を以下に記載する。

2.1.1 Gogtay NJ らの報告 (5.3.5.1-1、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-1](#)]

2.1.1.1 試験方法

表 2 - 試験概要

試験の標題: Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in <i>Plasmodium vivax</i> infections. Gogtay NJ, Desai S, Kamtekar KD, Kadam VS, Dalvi SS, Kshirsagar NA. Annals of Tropical Medicine & Parasitology. 1999;93(8):809-812.
目的: 三日熱マラリア患者を対象とした再発予防に関するプリマキン 5 日間投与及び WHO (世界保健機関) が推奨する 14 日間投与との比較検討
試験デザイン: 単施設、無作為化、非盲検試験
対象: 三日熱マラリア患者
選択基準: 血液塗抹標本で三日熱マラリア原虫陽性の患者、全投与期間中入院して追跡調査に応じる意志のある患者
除外基準: 混合感染又は G6PD (グルコース-6-リン酸脱水素酵素) 欠損症の患者、投与期間中に入院する意志がない患者、追跡調査の指示に応じる意思のない患者
投与量: プリマキン (batch No.06147、Hab Pharma, Vasai, India) 15 mg を 1 日 1 回投与
投与方法: 経口投与
クロロキン (batch No.9406035、Haffkine Pharmaceuticals, Mumbai) 25 mg/kg を 3 日間分割投与
投与期間: プリマキン 5 日間又は 14 日間 クロロキン 3 日間
追跡期間: 6 カ月間

試験方法：

入院時に血液生化学的検査、G6PD の状態、寄生虫学的検査及び尿検査を評価した後に、各症例にクロロキン 25 mg/kg を 3 日間分割投与（第 1 日と第 2 日に 10 mg/kg、第 3 日に 5 mg/kg を投与）した。その後、患者を A 群（プリマキン未投与群）、B 群（プリマキン 5 日間投与群：プリマキン 15 mg/日 × 5 日間投与）又は C 群（プリマキン 14 日間投与群：プリマキン 15 mg/日 × 14 日間投与）に無作為に割付け、第 4 日から管理指導下にプリマキンを投与した。

プリマキン投与完了時のみに患者は退院した。全症例は、追跡調査のために来院することが求められ、また、発熱の際にも、いつでも来院することが求められた。血液塗抹標本は、第 4 日、第 8 日、第 15 日、第 22 日、第 29 日その後は月 1 回、各追跡調査の来院時に作製した。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発

安全性：副作用

解析方法：記載なし

本剤群症例数（総症例数）：161 例（242 例）

実施施設：K. E. M. Hospital (KEMH)（ムンバイ、インド）

実施期間：1997 年 10 月～1998 年 6 月

2.1.1.2 患者背景

1997 年 10 月～1998 年 6 月に、三日熱マラリアの血液塗抹標本陽性が 262 例に認められ、これらのうちすべての選択基準を満たした 242 例（16～63 歳）を登録した（表 3 の登録例数の合計例数と異なるが原著の通り 242 例と記載した）。入院時の 3 群（A 群 83 例、B 群 80 例、C 群 81 例）の患者背景及び臨床検査所見は同等であった。

2.1.1.3 有効性の評価

入院時症例の血中の無性型マラリア原虫数は 480～19200 個/μL であった。いずれの群でも、マラリア原虫は第 4 日までに消失し、その後少なくとも第 29 日まで血液塗抹標本は陰性であった。

A 群 60 例、B 群 62 例及び C 群 63 例が少なくとも 6 カ月の追跡期間を完了した。第 14 日に三日熱マラリアで来院した A 群の 1 例（クロロキンに対する RI 耐性（表 9 を参照）を示唆）は、解析から除外した。

各投与群の三日熱マラリアの再発率は A 群 11.7%、B 群 26.7%、C 群 0%であり、C 群では三日熱マラリアの再発例を認めなかった（表 3）。すべての三日熱マラリアの再発例は、クロロキン及びプリマキンの 14 日間投与により治療した。

表 3-プリマキン未投与（A 群）、プリマキン 5 日間投与（B 群）又はプリマキン 14 日間投与（C 群）した時の三日熱マラリアの再発

	投与群		
	A	B	C
症例数			
登録例数	83	80	81
6 ヶ月間の追跡期間完了例数	60	62	63
再発例数：			
追跡期間 1 ヶ月目	2	2	0
追跡期間 2 ヶ月目	1	5	0
追跡期間 3 ヶ月目	3	3	0
追跡期間 4 ヶ月目	1	3	0
追跡期間 5 ヶ月目	0	2	0
追跡期間 6 ヶ月目	0	1	0
追跡期間 6 ヶ月間	7 (11.7%)	16 (26.7%) ^a	0 (0%)

a 再発率に誤りがあるが、原著のままの表記とした

2.1.1.4 安全性の評価

クロロキン又はプリマキンの投与 1 時間以内に嘔吐した症例を認めなかった。通常の副作用である悪心及び皮疹（軽度かつ投与中止は不要であった）以外は、いずれの症例でも両剤に対する忍容性は良好であった。

2.1.1.5 結論

著者の結論：

三日熱マラリアは、ムンバイでのマラリア症例の 80%を占め、罹患率が高い。三日熱マラリアの再発を予防するインドの標準的治療法はプリマキンの 5 日間投与である。しかし、1977 年～1997 年に、当該投与による有効性が約 99%から 87%へと低下した。そこで、5 日間投与法の有効性と WHO が現在推奨している 14 日間投与法の有効性の比較がムンバイで実施された。6 ヶ月間の追跡期間中の再発率は、14 日間投与で 0%、5 日間投与で 26.7%、プリマキン未投与で 11.7%であった。

行政がプリマキン 5 日間投与の訪問調剤に費用をかけても利点がないと考えられる。少なくともムンバイ市では、三日熱マラリアの現行の再発予防策を検討することが急務であり、すべての再発予防策をさらに適切なものにするためには、インドの他の地域でも同様の試験の実施が求められている。

申請者の見解：

プリマキン 15 mg の 5 日間投与は、三日熱マラリアの再発を抑制しなかったが、プリマキン 15 mg の 14 日間投与は、完全に三日熱マラリアの再発を抑制した。重篤な有害事象は報告されず、忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。

2.1.2 Rajgor DD らの報告 (5.3.5.1-2、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-2](#)]

2.1.2.1 試験方法

表 4 - 試験概要

試験の標題: Efficacy of a 14-day primaquine regimen in preventing relapses in patients with <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Mumbai, India. Rajgor DD, Gogtay NJ, Kadam VS, Kamtekar KD, Dalvi SS, Chogle AR, Aigal U, Bichile LS, Kain KC, Kshirsagar NA. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2003;97:438-440.
目的: 三日熱マラリアの再発予防に関する有効性をプリマキン 15 mg/日、14 日間投与及びプリマキン未投与と比較した検討
試験デザイン: 無作為化、非盲検試験
対象: 三日熱マラリア患者
選択基準: i) 年齢が 16 歳を超える患者 ii) 塗抹標本による三日熱マラリアの無性型原虫陽性の患者 iii) G6PD が正常である患者 iv) 文書同意が得られ、プロトコルを順守する患者 v) Hb (ヘモグロビン) が 10 g/dL を超える患者
除外基準: 16 歳未満の患者、G6PD 欠損症の患者、妊娠している又は授乳中の患者及び <i>Plasmodium</i> 属との混合感染の患者
投与量: プリマキン (バッチ番号 06194、使用期限 2001 年 2 月、HAB Pharma, Vasai, India) 15 mg を 1 日 1 回投与
投与方法: 経口投与 クロロキン 25 mg/kg を 3 日間分割投与
投与期間: プリマキン 14 日間 クロロキン 3 日間
追跡期間: 6 カ月間

試験方法：

プリマキン未投与群とプリマキン 14 日間投与群に患者を無作為に割付けた。すべての患者に初期治療としてクロロキン 25 mg/kg を第 1 日から第 3 日まで分割投与した後に、プリマキン 14 日間投与群では第 4 日からプリマキン 15 mg/日を昼食後に投与した。同意が得られた患者は、投与期間中入院するか又は管理指導下の投与のために毎日来院するよう求められた。すべての患者は、投与完了後、追跡調査のため 6 カ月間毎月来院するよう求められ、また発熱した場合も来院するよう求められた。看護職員及び末梢血塗抹標本作製の技師は投与群を知らされなかった。

投与期間中に寄生虫血症の再発現を来した全患者にはクロロキン 25 mg/kg を 3 日間、管理下に投与した後に、第 4 日以降は、プリマキン未投与群にはプリマキン 15 mg/日を 14 日間投与した。一方、プリマキン 14 日間投与群には、プリマキン 15 mg/日を 21 日間投与した。

財源及び人的資源の不足のために、投与前及び投与後の血液検体の PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) -SSCP (一本鎖 DNA 高次構造多型) 法による遺伝子型解析はプリマキン 14 日間投与群のみで実施した。

各群 4 例の 0 時間、1 時間、2 時間及び 4 時間時点のプリマキンの血中濃度を 0.5 ng/mL の感度で Bhatia ら (1986) の方法の変法を用いて LCMS (液体クロマトグラフィー質量分析法) により測定した。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発現 (再発及び再感染を含む)

安全性：記載なし

その他：PCR-SSCP 法による遺伝子型解析、プリマキン血中濃度

解析方法：記載なし

本剤群症例数 (総症例数)：131 例 (273 例)

実施施設：King Edward VII Memorial Hospital、Kasturba Hospital for Infectious Diseases (インド)

実施期間：1998 年 7 月～2000 年 4 月

2.1.2.2 患者背景

本試験期間中、マラリア患者 893 例が末梢血塗抹標本により診断され、このうち 690 例が三日熱マラリアであった。

除外症例 417 例の内訳は、妊娠又は授乳中が 26 例、G6PD 欠損症が 14 例、Hb<10 g/dL が 114 例、プロトコルの要件に従う意思なしが 75 例、年齢基準に不適合が 178 例、混合感染が 10 例であった。

登録症例は、プリマキン未投与群 142 例、プリマキン 14 日間投与群 131 例であった。患者背景に、両群間で統計学的に有意な差はなかった (表 5)。脱落例は、プリマキン 14 日間投与群 28 例に比べ、プリマキン未投与群 41 例であった ($p>0.05$ 、 χ^2 検定)。

表 5 - 患者背景（1998 年 7 月～2000 年 4 月）

	投与方法	
	プリマキン未投与群 (n=142)	プリマキン 14 日間投与群 (n=131)
年齢（歳）	16-88	16-68
性別（男/女）	122/20	118/13
寄生虫血症（個/uL）	120-16780	160-17600
脱落例数	41	28

2.1.2.3 有効性の評価

三日熱マラリアの再発現例数を表 6 に示す。再発現例は、プリマキン未投与群 13 例、プリマキン 14 日間投与群 6 例で、再発現率は、それぞれ 9.15%及び 4.6%であった。追跡期間中の患者-月当たりの再発現例数は、プリマキン未投与群では追跡期間 2345 患者-月で 13 例、プリマキン 14 日間投与群では追跡期間 2356 患者-月で 6 例（ $p=0.048$ ）であった。

PCR-SSCP 法による遺伝子型解析の結果、プリマキン 14 日間投与群の再発現例 6 例中 3 例で遺伝子型が一致し、真の再発は 131 例中 3 例（2.29%）であり、2 例（1.52%）は再感染であり、1 例では増幅しなかった。

プリマキン未投与群の 4 例ではプリマキンの血中濃度は検出されなかった。プリマキン 14 日間投与群の 4 例のプリマキンの血中濃度は、Bhatia ら（1986）の C_{max} （最高血中濃度）値を上回るかほぼ同等であった。これらの症例のプリマキンの血中濃度（ng/mL）は、投与 0 時間、1 時間、2 時間及び 4 時間時点で、それぞれ 0、 33.29 ± 14.15 、 59.82 ± 39.17 及び 60.63 ± 21.95 であった。

表 6 - 三日熱マラリアの再発現及びプリマキン 14 日間投与群の再発現例の PCR-SSCP 法による遺伝子型解析

追跡期間（月）	投与群		追跡期間 完了例数	再発現	PCR-SSCP 法 による解析
	プリマキン未投与群 (n=142)	プリマキン 14 日間投与群 (n=131)			
1	追跡期間 完了例数	追跡期間 完了例数	138	123	0
2	再発現	再発現	4	2	1 例は増幅せず 1 例は真の再発
3			120	118	3
4			111	116	0
5			105	111	1 例は真の再発
6			101	103	0
合計			101	103	6 (4.6%)
					3 例は真の再発 1 例は増幅せず 2 例は再感染

2.1.2.4 安全性の評価

安全性に関する記載はなかった。

2.1.2.5 結論

著者の結論：

プリマキン 14 日間投与群の再発現例は 131 例中 6 例（4.6%）であったのに対し、プリマキン未投与群では 142 例中 13 例（9.2%）であった。プリマキン 14 日間投与群の再発現例 6 例の PCR-SSCP 法による遺伝子型解析の結果、真の再発は 131 例中 3 例（2.29%）であり、2 例は再感染、1 例では増幅しなかった。

本試験の結果は、プリマキン 14 日間投与に対する耐性疑いをインドで初めて示すとともに、

(i) プリマキンが 14 日間投与された患者の観察並びに (ii) 再発予防のためにプリマキン及び tafenoquine や bulaquine などの新薬との比較試験の実施の必要性を示すものである。

申請者の見解：

追跡期間中の患者-月当たりの再発現例数は、プリマキン未投与群に比較しプリマキン 14 日間投与群で有意に少なかった（ $p=0.048$ ）。三日熱マラリアの再発現は、プリマキン未投与群で 9.2%であったのに対して、プリマキン 15 mg/日が 14 日間投与された群では 4.6%であった。遺伝子型解析の結果から、プリマキン 14 日間投与群での真の再発は、3 例（2.29%）であった。

2.1.3 Rowland M らの報告 (5.3.5.1-3、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-3](#)]

2.1.3.1 試験方法

表 7 - 試験概要

試験の標題: Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. Rowland M, Durrani N. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1999;93:641-643.
目的: 三日熱マラリアの再発予防に関するプリマキン未投与とプリマキン 5 日間投与との比較並びにプリマキン未投与とプリマキン 14 日間投与との比較
試験デザイン: 無作為化、非盲検、並行群間比較
対象: 三日熱マラリア患者 選択基準: 体温が 37.5°C を超える又は発熱歴のある臨床的寄生虫血症の患者 除外基準: 混合感染の患者、抗マラリア薬が最近投与された患者、G6PD 欠損症の患者、重度の貧血患者、3 歳未満の小児患者、妊娠している患者、超高齢の患者
投与量: プリマキン 0.25 mg/kg/日 投与方法: 1 日 1 回経口投与 クロロキン 25 mg/kg の分割投与
投与期間: 5 日間投与試験: 5 日間 14 日間投与試験: 14 日間 クロロキンを 3 日間投与
追跡期間: 1 年間

試験方法：

投与期間が終了するまで管理指導した福祉ワーカーが各症例を毎日観察した。5日間投与及び14日間投与の各試験で、プリマキン（5日間あるいは14日間）投与群又はプリマキン未投与群に対象患者を無作為に割付けた。すべての患者に前治療薬としてクロロキン総量 25 mg/kg を3日間で分割投与し、その後、プリマキン未投与群では未治療とし、プリマキン投与群では下記のようにプリマキンを投与した。

- 5日間投与試験：プリマキン5日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を5日間投与した（試験期間は1996年8月～1997年6月）。
- 14日間投与試験：プリマキン14日間投与群にプリマキン 0.25 mg/kg を14日間投与した（試験期間は1997年8月～1998年6月）。

再発又は新たな感染は、入院時と同じ投与方法及び手順で再治療された。

血液塗抹標本が28日間に1～3日ごとに作製された。血液塗抹標本がマラリア陰性と分類される前に200視野を検査し、白血球200個当たりの原虫数を計数した。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発（臨床的寄生虫血症の発現）、再発（臨床的寄生虫血症発現）までの期間

安全性：有害事象（溶血）

解析方法：

再発率： χ^2 検定

再発までの期間：student の t 検定

本剤群症例数（総症例数）：5日間投与試験：250例（500例）、14日間投与試験：100例（200例）

実施施設：Health Net International 運営の医療機関（Adizai 難民キャンプ、パキスタン）

実施期間：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

2.1.3.2 患者背景

入院時の患者背景は、2試験内及び2試験間で一貫していた。5日間投与試験のプリマキン未投与群及びプリマキン投与群の平均年齢は、それぞれ10.0歳及び10.4歳であり、14日間投与試験では、それぞれ11歳及び12歳であった。女性の構成比率は、5日間投与試験で51%、14日間投与試験で54%であった。プリマキンの5日間投与試験には500例が登録された。投与期間の延長に伴い福祉ワーカーの負担が多くなるために、14日間投与試験では、200例のみが登録された。

2.1.3.3 有効性の評価

プリマキン5日間投与試験（1996年8月～1997年6月）では、2回目の臨床的寄生虫血症（三日熱マラリアの再発、以下、同様）がプリマキン未投与群の52%（129/250例）に、プリマキン5日間投与群では51%（128/250例）にみられた。3回目の臨床的寄生虫血症がプリマキン未投与群で23%（58/250例）に、プリマキン5日間投与群では21%（52/250例）にみられた（[図1](#)）。これらの臨床的寄生虫血症の発現率に両群間で有意な差はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

2 回目の臨床的寄生虫血症発現までの期間は、プリマキン未投与群 118 日（95%CI（95%信頼区間）：102~135）、プリマキン 5 日間投与群 136 日（95%CI：117~156）であり、3 回目の臨床的寄生虫血症発現までの期間は、プリマキン未投与群 105 日（95%CI：86~128）、プリマキン 5 日間投与群 119 日（95%CI：98~145）であり、臨床的寄生虫血症が発現するまでの期間の平均値は、両群ともに同様であった（表 8）。

プリマキン 14 日間投与試験（1997 年 8 月～1998 年 6 月）では、プリマキン未投与群の 49%（49/100 例）に 2 回目の臨床的寄生虫血症がみられ、プリマキン 14 日間投与群での 2 回目の臨床的寄生虫血症は 32%（32/100 例）であった（ $\chi^2=6$ 、df（自由度）=1、 $p=0.014$ ）。3 回目の臨床的寄生虫血症がプリマキン未投与群の 25%（発現例数の記載なし）にみられ、プリマキン 14 日間投与群では 2%（発現例数の記載なし）であった（ $\chi^2=17$ 、df=1、 $p<0.001$ ）（図 2）。

2 回目の臨床的寄生虫血症発現までの期間は、プリマキン未投与群 68 日（95%CI：53~86）、プリマキン 14 日間投与群 103 日（95%CI：85~126）であり、臨床的寄生虫血症発現までの期間は、プリマキン未投与群よりもプリマキン 14 日間投与群で有意に長かった（ $t=2.4$ 、 $p=0.017$ ）（表 8）。

表 8 - アフガニスタン難民キャンプでのプリマキン投与群及び未投与群の三日熱マラリアの再発
（臨床的寄生虫血症発現）までの幾何学的平均期間

年	投与群	入院から 1 回目 ^a の臨床的寄生虫血症までの期間（1 回目の再発：2 回目の臨床的寄生虫血症までの期間）		1 回目から 2 回目 ^b の臨床的寄生虫血症までの期間（2 回目の再発：3 回目の臨床的寄生虫血症までの期間）	
		例数 発現率（%）	期間（日） （95%CI）	例数 発現率（%）	期間（日） （95%CI）
1996～97	プリマキン 未投与群	129 (52)	118 (102~135)	58 (23)	105 (86~128)
	プリマキン 5 日間投与群	128 (51)	136 (117~156)	52 (21)	119 (98~145)
1997～98	プリマキン 未投与群	49 (49)	68 (53~86)*	— (25)	—
	プリマキン 14 日間投与群	32 (32)	103 (85~126)*	— (2)	—

原著から一部改変、*有意差、 $p=0.017$ 、—:記載なし

a 入院時の臨床的寄生虫血症が 1 回目であり、入院時の臨床的寄生虫血症を含むと「1 回目」は 2 回目の臨床的寄生虫血症を意味する。

b 入院時の臨床的寄生虫血症が 1 回目であり、入院時の臨床的寄生虫血症を含むと「2 回目」は 3 回目の臨床的寄生虫血症を意味する。

図 1 - 1 年間に渡る追跡期間中のプリマキン未投与群及びプリマキン 5 日間投与群の三日熱マラリアの再発率（5 日間投与試験）

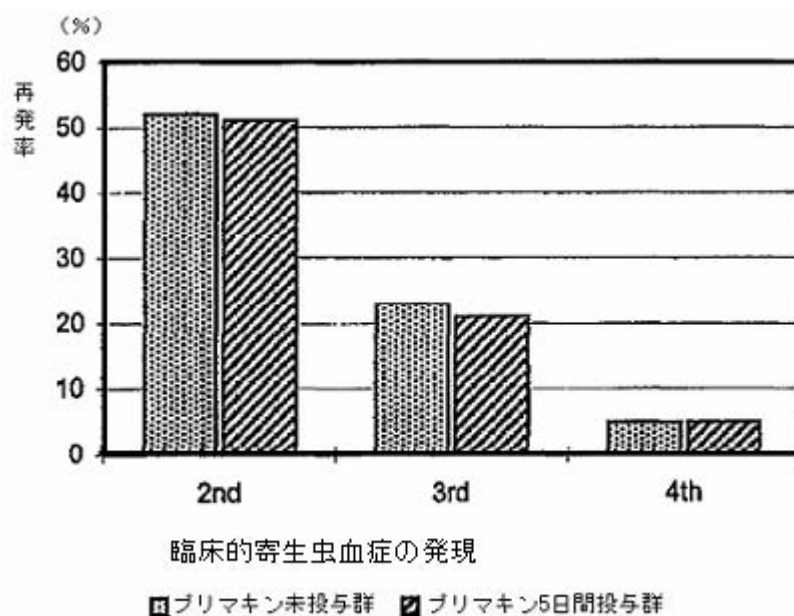
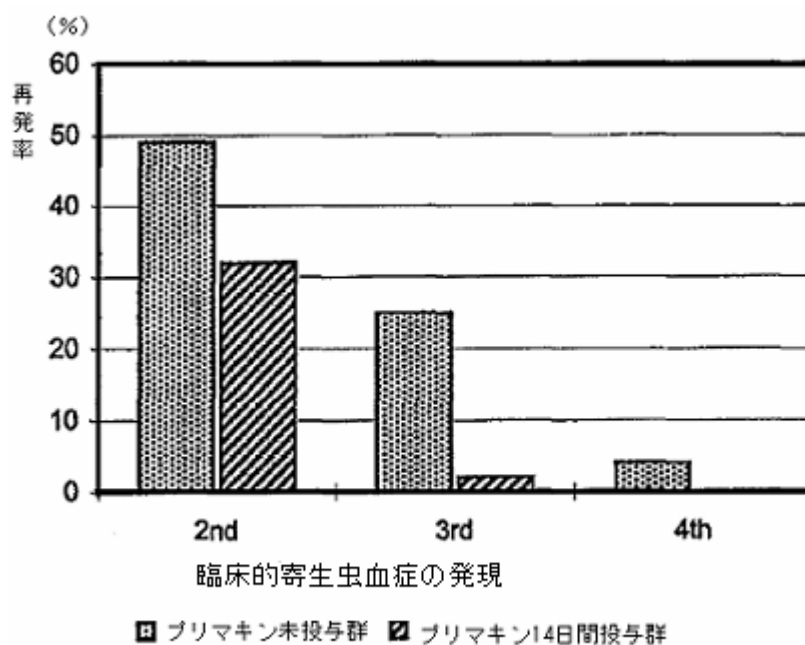


図 2 - 1 年間に渡る追跡期間中のプリマキン未投与群又はプリマキン 14 日間投与群の三日熱マラリアの再発率（14 日間投与試験）



2.1.3.4 安全性の評価

溶血について体系的に観察されなかったが、投与中又は投与後に診療所の顕微鏡検査技師により検出された症例はなかった。

2.1.3.5 結論

著者の結論：

プリマキン 5 日間投与試験では、プリマキン未投与群の 52% で 2 回目の臨床的寄生虫血症が、23% で 3 回目の臨床的寄生虫血症が報告された。これに対し、プリマキン 5 日間投与群では 51% で 2 回目の臨床的寄生虫血症が、21% で 3 回目の臨床的寄生虫血症が報告された。プリマキン 14 日間投与試験では、プリマキン未投与群の 49% で 2 回目の臨床的寄生虫血症が、25% で 3 回目の臨床的寄生虫血症が報告された。これに対し、プリマキン 14 日間投与群で 2 回目報告されたのは 32% (32/100 例) に過ぎず、3 回目報告されたのはわずか 2% であった。プリマキンの 5 日間投与は、再発予防としての価値がないため、中止するべきである。

申請者の見解：

プリマキン 5 日間投与試験では、プリマキン未投与群及びプリマキン投与群の臨床的寄生虫血症の発現率及びその発現までの期間に両群間で有意差はなかった。しかしながら、プリマキン 14 日間投与試験では、プリマキン投与群はプリマキン未投与群に比べ、2 回目、3 回目の再発（臨床的寄生虫血症）の発現率が有意に低く、また、発現までの期間も有意に長かった。

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

2.1.4 Villalobos-Salcedo JM らの報告 (5.3.5.1-4、評価資料)

[\[Module 5.3.5.1-4\]](#)

2.1.4.1 試験方法

表 9 - 試験概要

試験の標題: In-vivo sensitivity of <i>Plasmodium vivax</i> isolates from Rondonia (western Amazon region, Brazil) to regimens including chloroquine and primaquine. Villalobos-Salcedo JM, Tada MS, Kimura E, Menezes MJ, Pereira-da-Silva LH. Annals of Tropical Medicine & Parasitology. 2000;94(8):749-758.
目的: 三日熱マラリアの再発予防に関するクロロキン投与後のプリマキン標準投与及びプリマキン短期間投与の比較検討
試験デザイン: 無作為化、並行群間比較
対象: 三日熱マラリア患者 選択基準: 年齢が 12 歳を超える患者、三日熱マラリア原虫数が 100 個/μL を超える患者、15 日以内に抗マラリア薬の使用歴のない患者、溶血性貧血の既往のない患者、文書同意が得られた患者 除外基準: 妊娠している患者及び黒人の患者
投与量: 標準投与群 : プリマキン : 0.25 mg/kg/日 クロロキンは、1 日目に 10 mg/kg、2 及び 3 日目に 7.5 mg/kg を投与 短期間投与群 : プリマキン : 1 日目 0.75 mg/kg、2、3 及び 4 日目 0.5 mg/kg、5 日目 0.25 mg/kg クロロキンは、1 日目に 7.5 mg/kg、2、3 及び 4 日目に 5 mg/kg、5 日目に 2.5 mg/kg を投与
投与方法: 1 日 1 回経口投与
投与期間: 標準投与群 : 14 日間 短期間投与群 : 5 日間 追跡期間: 90 日間

試験方法：

登録時、血中マラリア原虫消失までの毎日並びに投与開始後 7、14、21、28、35、60、90 日目に、薄層及び厚層血液塗抹標本を作製した。白血球 200 個当たりのマラリア原虫数を計測し、各症例とも白血球数が 5000 個/ μ L であるという前提で、血液 1 μ L 当たりの血中マラリア原虫数を算出した。200 顕微鏡視野内にマラリア原虫が検出されなかった場合、その厚層塗抹標本は陰性と判断した。

各症例の静脈血液から DNA（デオキシリボ核酸）を抽出し、次に、抽出物中に存在する msp-1（メロゾイト表面蛋白 1）遺伝子の p5 セグメントの増幅を PCR 法等により行った。増幅されたフラグメントを分子量マーカーとともに 1.5% アガロースゲル上に展開し、エチジウムブロマイド染色を施し、紫外線照射下で撮影した。分離株の比較は、増幅された 400～450 bp フラグメントのサイズの比較及び SSCP 法に基づいた。

三日熱マラリア患者を 14 日間投与群及び 5 日間投与群に無作為に割付けた。

各症例への投与は各症例の自宅で行われ、保健師が各投与日にプリマキンを各症例の自宅に届け、投与されたこと、また、各投与後にプリマキンが吐出されなかったことを確認した[原著では、盲検試験としているが、試験方法からそれを確認できなかったため、盲検試験として本 CTD 中では取り扱わなかった]。

標準投与群では、クロロキン 25 mg/kg を 3 日間で分割投与（10、7.5、7.5 mg/kg/日）した後に、プリマキン 0.25 mg/kg を 14 日間投与した。

短期間投与群では、クロロキン 25 mg/kg の 5 日間の分割投与（7.5、5、5、5、2.5 mg/kg/日）と併用して、プリマキンを 5 日間（1 日目に 0.75 mg/kg、2、3、4 日目にそれぞれ 0.5 mg/kg、5 日目に 0.25 mg/kg）投与した。短期間投与は、中米で初めて WHO 専門家の管理下に行われた。

クロロキンに対する感受性には、WHO の熱帯熱マラリアの基準（1973 年）を用いた。

クロロキン感受性：投与開始後 96 時間以内にマラリア原虫が消失し 35 日目までに再燃しなかった場合。

クロロキン耐性：R I / 耐性株は、マラリア原虫が 14 日までに血中に再発現したもの

R II / 投与後にマラリア原虫は減少したが消失しなかったもの

R III / 投与後 48 時間以内にマラリア原虫の減少がみられなかったもの

プリマキンに対する感受性：

投与後 90 日目までマラリア原虫を認めなかった症例は、プリマキン感受性のマラリア原虫に感染していたと推定された。投与開始後 30 から 90 日に寄生虫血症を生じた場合、「低感受性」又は「耐性」とした。

治癒及び再発：

投与開始から 96 時間以内にマラリア原虫が消失し、90 日後までに再検出されない場合を治癒とした。

投与開始後 30 日から 90 日に寄生虫血症が再び発現した場合、再発の可能性が示唆されると考えられた。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発

安全性：副作用

その他：PCR-SSCP（ポリメラーゼ連鎖反応 - 一本鎖高次構造多型）法による遺伝子型解析

解析方法： 患者背景は、ANOVA（分散分析）法を用いて両群間で比較した。

再発の頻度は、 χ^2 検定及び Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。

本剤群症例数（総症例数）： 79 例（79 例）

実施施設： Centro de Pesquisa em Medicina Tropical（ブラジル）

実施期間： 1998 年 4 月～1998 年 12 月

2.1.4.2 患者背景

三日熱マラリア患者 79 例が登録され、39 例が 14 日間投与群に 40 例が 5 日間投与群に無作為に割付けられた。ANOVA 解析の結果から、両群ともに登録時の患者背景、臨床特性及び臨床検査特性は同様であった（いずれの変数も $p > 0.05$: (表 10) 及び (表 11)）。対象患者の 45 例（57%）が発熱を呈していた。

表 10 - 患者背景

	標準投与群	短期間投与群
症例数	39	40
男性／女性	31/8	31/9
年齢（歳）：平均（SD（標準偏差））	30.7 (9.7)	32.7 (10.4)
ロンドン居住期間（年）：平均（SD）	16.8 (12.8)	13.7 (8.7)
以下に該当する症例数：		
過去にマラリアを 1～4 回発症	17	16
過去にマラリアを 5 回以上発症	14	11
前回の発症が過去 3 ヶ月以内	11	11
前回の発症が >3 ヶ月前	20	16
以下に該当する症例数及び割合（%）：		
腋窩温 > 37.5°C	17 (44)	17 (43)
脈拍数 > 80 回/分	30 (77)	32 (80)
肝腫大	3 (8)	7 (18)
脾腫大	9 (23)	10 (25)

表 11 - 登録時の臨床検査値の平均値（SD）

	標準投与群	短期間投与群
マラリア原虫数（個/μL）	3467.0 (3265.7)	2431.6 (2348.5)
直接ビリルビン（mg/dL）	0.91 (0.48)	0.77 (0.44)
間接ビリルビン（mg/dL）	0.82 (0.47)	0.68 (0.34)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	22.3 (7.0)	26.6 (10.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	18.6 (11.3)	23.5 (11.0)
尿素（mg/dL）	43.2 (10.0)	41.8 (8.5)
クレアチニン（mg/dL）	1.5 (0.2)	1.5 (0.3)

2.1.4.3 有効性の評価

臨床成績は、予定通りに投与された 73 例のみで評価された。これらのうち 61 例（84%）は 90 日間追跡された（短期間投与群 30 例及び標準投与群 31 例）が、他の 12 例（16%）は 35 日までの追跡であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

全症例で 96 時間以内に血中のマラリア原虫が消失し（表 12）、マラリア原虫の消失時間の平均値（SD（標準偏差））は、標準投与群及び短期間投与群ともに類似していた（標準投与群 56.2（20.1）時間、短期間投与群 59.0（20.4）時間、（ $p>0.05$ ））。

投与 7、14、21、28、35 日目に、血中マラリア原虫が検出された症例はなかったため、いずれの感染もクロロキンに対して完全に感受性があったものと考えられた。

表 12 - 血中マラリア原虫の消失

	症例数	
	標準投与群	短期間投与群
治療開始後 24 時間以内の血中マラリア原虫の消失	6	4
治療開始後 48 時間以内の血中マラリア原虫の消失	19	19
治療開始後 ^a 72[96]時間以内の血中マラリア原虫の消失	33	31

a 原著の表の 72 時間は誤記載と考えられる。原著（751~752 ページ）の"CURE and RELAPSE"の項の記載から 96 時間と考えられる。

プリマキンに対する感受性は、追跡期間の 90 日間を完了した 61 例（短期間投与群 30 例及び標準投与群 31 例）で評価された。短期間投与群の 8 例（8/30 例：27%）及び標準投与群の 2 例（2/31 例：6.5%）で、30 日目から 90 日目までの間に血中マラリア原虫が検出され、再発例であると推定され、プリマキン耐性が示唆された（表 13）。

なお、再発と推定された 10 例のうち 8 例で投与前及び投与後に分離されたマラリア原虫 DNA の PCR 法による比較を行うことができ、このうち短期間投与群の 2 例（症例 No6 及び 33）は、実際には再発ではなく再感染の可能性が高い症例であると考えられた。

表 13 - 再発と推定された 10 例の患者背景

症例 No	投与群	登録日	マラリアの既往	前回から今回発現までの期間（月）	前回発現の原因原虫種	以前の発現回数	登録時の血中 原虫数（個/μL）	再発日
1	短期間	4 月 2 日	あり	2	<i>Plasmodium vivax</i>	5	4288	6 月 5 日
6	短期間	4 月 16 日	なし	-	-	0	6918	6 月 12 日
10	短期間	4 月 23 日	あり	1	<i>Plasmodium vivax</i>	6	7738	6 月 24 日
18	短期間	5 月 14 日	なし	-	-	0	743	7 月 16 日
26	短期間	5 月 26 日	あり	168	ND	1	1745	7 月 29 日
29	短期間	6 月 2 日	なし	-	-	0	150	8 月 11 日
33	短期間	6 月 8 日	あり	1	<i>Plasmodium falciparum</i>	3	7597	8 月 8 日
36	標準	6 月 9 日	あり	12	<i>Plasmodium vivax</i>	2	10724	8 月 28 日
45	短期間	7 月 3 日	なし	-	-	0	1643	11 月 4 日
71	標準	9 月 23 日	あり	24	<i>Plasmodium vivax</i>	10	6463	11 月 30 日

ND＝特定されず

2.1.4.4 安全性の評価

最も高頻度に認められた副作用は、頭痛、回転性めまい、軽度腹痛及び／又は悪心であり、両群ともに軽微で限定的であり、自然寛解した。

2.1.4.5 結論

著者の結論；

本試験の結果から、クロロキン及びプリマキンの標準投与は、短期間投与よりも再発予防に有効であったことを示した。しかしながら、プリマキンの長期投与では、服薬遵守の低下につながるような重度の副作用がしばしば発生するため、短期間の投与は、アマゾン地域の感染地域でのマラリア治療の有用な代替え治療になり得るかもしれない。

申請者の見解：

短期間投与（クロロキン 25 mg/kg と併用したプリマキン 2.5 mg/kg の分割投与の 5 日間）に比べ、標準投与（クロロキン 25 mg/kg 投与後にプリマキン 0.25 mg/kg、14 日間）による三日熱マラリアの再発率は低かった。また、発現した副作用も軽微であり、安全性は良好であると考えられた。

2.1.5 Alvarez G らの報告 (5.3.5.1-5、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-5](#)]

2.1.5.1 試験方法

表 14 - 試験概要

試験の標題: Efficacy of three chloroquine-primaquine regimens for treatment of <i>Plasmodium vivax</i> malaria in Colombia. Alvarez G, Pineros JG, Tobon A, Rios A, Maestre A, Blair S, Carmona-Fonseca J. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2006; 75(4):605-609.
目的: クロロキン投与後の三日熱マラリア患者を対象としたプリマキン 45、105 及び 210 mg 投与時の再発予防に関する比較検討
試験デザイン: 無作為化、非盲検、並行群間比較
対象: 三日熱マラリア患者 選択基準: 年齢 15 歳以上の患者、血中の無性型三日熱マラリア原虫 $\geq 1,000$ 個/ μL の患者、試験期間中、試験実施行政区に居住している患者、文書により同意する意思のある患者、G6PD 値が正常の患者、6 カ月の追跡期間に同意している患者 除外基準: 妊娠している患者、感染性疾患を有する患者、過去 2 週間以内に抗マラリア薬を使用した患者、下痢又は嘔吐 (24 時間に >5 回) の症状を有する患者、抗マラリア薬に過敏症を有する患者、当該試験の研究者が提供する抗マラリア薬以外の抗マラリア薬を使用している患者、異なる行政区に旅行した患者、重度の栄養不良状態の患者、重症マラリアの症状又は徴候の患者 (WHO 基準による)、同意を撤回した患者
投与量及び投与方法: プリマキン (Sanofi-Synthelabo、Paris、フランス) は、塩基として 15 mg を含有する 26.3 mg 錠 プリマキン 45 mg 群 (グループ I) : 15 mg を 1 日 1 回、3 日間投与 プリマキン 105 mg 群 (グループ II) : 15 mg を 1 日 1 回、7 日間投与 プリマキン 210 mg 群 (グループ III) : 15 mg を 1 日 1 回、14 日間投与 クロロキン (クロロキン塩基 150 mg の 250 mg 錠を使用: Sanofi-Synthelabo) は、1500 mg を 3 日間 (600、450 及び 450 mg) 経口投与
投与期間: 45 mg 群/3 日間、105 mg 群/7 日間、210 mg 群/14 日間 追跡期間: 6 カ月間

試験方法：

血液塗抹標本による三日熱マラリアの確定診断後に、プリマキン 45 mg 群（グループ I）、105 mg 群（グループ II）及び 210 mg 群（グループ III）のいずれかの群に、患者を非盲検法により無作為に割付けた。全症例に前治療薬としてクロロキン 1,500 mg を 3 回分割投与（600、450 及び 450 mg/日）した。続いて 45 mg 群（グループ I）では、プリマキン 45 mg を 3 日間、分割投与、105 mg 群（グループ II）ではプリマキン 105 mg を 7 日間、分割投与、210 mg 群（グループ III）ではプリマキン 210 mg を 14 日間、分割投与した。

患者への投与は、すべて医療従事者の管理指導下に行われ、患者を 6 ヶ月間追跡調査した。マラリアの新たな症状が認められた場合には、顕微鏡検査により確認し、2 回目までの発現では初回と同様に投与した（クロロキン + 割付けられた治療）。3 回目の寄生虫血症の発現ではクロロキンの標準用量と共にプリマキン 15 mg/日を 28 日間投与した。

十分な治療効果のみられた症例で 28 日目以降に認めた三日熱マラリアの寄生虫血症は、再発現と定義した。したがって、この定義には、再発及び再感染が含まれる。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発現率（プリマキン投与後 6 ヶ月間）、同一症例での再発現回数、再発現までの期間

安全性：記載なし

解析方法：

データは、SPSS10.0 版（SPSS 社、米国イリノイ州シカゴ）を用いて解析した。連続変数は平均値 ± SD で示し、一元配置分散分析で比較した。二値変数は、 χ^2 検定を用いて比較した。再発現は、RR（相対リスク）、ARR（絶対リスク減少）及び NNT（治療必要例数）で比較した。すべての症例を有効性解析対象（再発現又は追跡不能の時点まで）に含め、投与方法の順守に関わらず、すべての結果は解析に含めた（ITT 解析）。各投与群の再発現までの平均期間を求めるために、生存時間解析が Kaplan-Meier 法により行われた。Log-rank 及び Breslow 検定により再発現曲線を比較した。生存時間解析のために、追跡期間の 5 ヶ月間に再発現しなかった場合あるいは三日熱マラリアの再発現前に追跡不能となった場合には、最後の血液塗抹標本マラリア検査の時点で打ち切りとした。いずれも 95%CI であり、p 値はすべて両側とした。Kolmogorov-Smirnov 検定は、連続変数の正規性を検定するために用いた。Kruskal-Wallis 検定は、正規性がない変数に適用した。有意水準は 5%とした。

本剤群症例数（総症例数）： 210 例（210 例）

実施施設： Turbo 及び El Bagre の医療機関（コロンビア）

実施期間： 2003 年 9 月～2004 年 9 月

2.1.5.2 患者背景

対象患者 210 例のうち、138 例は Turbo で、72 例は El Bagre の医療機関で登録された。グループ I に 71 例、グループ II に 71 例、グループ III に 68 例が割付けられた。追跡期間の 28 日目～180 日目までの間に 19 例が追跡不能となった。これらの追跡不能例は 3 群に均等に分布しており、試験結果への影響はなかった。

患者背景に関するデータを表 15 に示す。患者背景にグループ間で有意な差はなかった（ $p > 0.05$ ）。マラリア原虫の消失は、投与開始 3 日目までに 97%の症例で確認され、投与開始 28 日目までには 100%の症例で確認された。

表 15 - 三日熱マラリア症例の患者背景：2003 年 9 月～2004 年 9 月

項目	グループ I PQ 45 mg 71 例	グループ II PQ 105 mg 71 例	グループ III PQ 210 mg 68 例	全体 210 例	p
年齢（歳）	31.0 ± 13.8	30.0 ± 13.4	29.4 ± 11.1	30.1 ± 12.8	0.758
血中マラリア原虫数（個/μL）	6,174 ± 6,538	5,423 ± 5,075	6,161 ± 7,297	5,955 ± 6,344	0.690
体重（kg）	62.5 ± 9.8	61.5 ± 8.4	60.4 ± 9.0	61.5 ± 9.1	0.416
症状のみられた日数（日）	4.7 ± 3.2	5.0 ± 4.8	4.8 ± 3.0	4.8 ± 3.7	0.873
マラリアの既往（%）	27 (37%)	28 (39%)	23 (34%)	78 (37%)	0.642
過去のマラリア発症回数（回）	2.6 ± 2.4	2.3 ± 1.6	1.8 ± 1.3	2.2 ± 1.9	0.389
男性（%）	49 (57%)	53 (75%)	40 (59%)	142 (67%)	0.140
混血人種（%）	67 (92%)	65 (91%)	63 (93%)	165 (92%)	0.957

特に記載のない限り、値は平均値±SD、PQ=プリマキン

2.1.5.3 有効性の評価

顕微鏡検査では再発と新たな感染を識別できなかった。追跡期間 6 ヶ月間の血中マラリア原虫の再発率は、グループ III（再発率 17.6%）ではグループ I（再発率 45.1%）及び II（再発率 36.6%）よりも有意に低く、新たな血中マラリア原虫の発現を抑制したと考えられた（表 16）。

表 16 - 再発現・追跡不能の例数とその割合並びに再発現に関する生存時間解析の要約

	グループ I PQ 45 mg	グループ II PQ 105 mg	グループ III PQ 210 mg	全体
症例数	71	71	68	210
再発現	32 (45.1%)	26 (36.6%)	12 (17.6%)	70 (33.3%)
治癒	33 (46.5%)	36 (50.7%)	52 (76.5%)	121 (57.6%)
追跡不能	6 (8.5%)	9 (12.7%)	4 (5.9%)	19 (9%)
打ち切り例	39 (54.9%)	45 (63.4%)	56 (82.3%)	140
再発現までの平均期間 (95%CI)	136 (124~149)	143 (130~156)	168 (161~175)	149 (142~156)

*PQ=プリマキン；CI=信頼区間；打ち切り例=追跡不能例又は再発現なしで試験を完了した例数
Log-rank p=0.0008

全体では 33%の症例（70 例）で引き続き三日熱マラリアが発現し、これらのうち 16 例では 2 回発現し、3 例では 3 回発現した。

プリマキンが 3 日間投与（15 mg/日、総投与量 45 mg）されたグループ I では、71 例中 19 例（27%）で 1 回、71 例中 12 例（17%）で 2 回、71 例中 1 例（1.4%）で 3 回の再発現がみられた。

プリマキンが 7 日間投与（15 mg/日、総投与量 105 mg）されたグループ II では、71 例中 21 例（29.5%）で 1 回、71 例中 3 例（4.2%）で 2 回、71 例中 2 例（2.8%）で 3 回の再発現がみられた。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

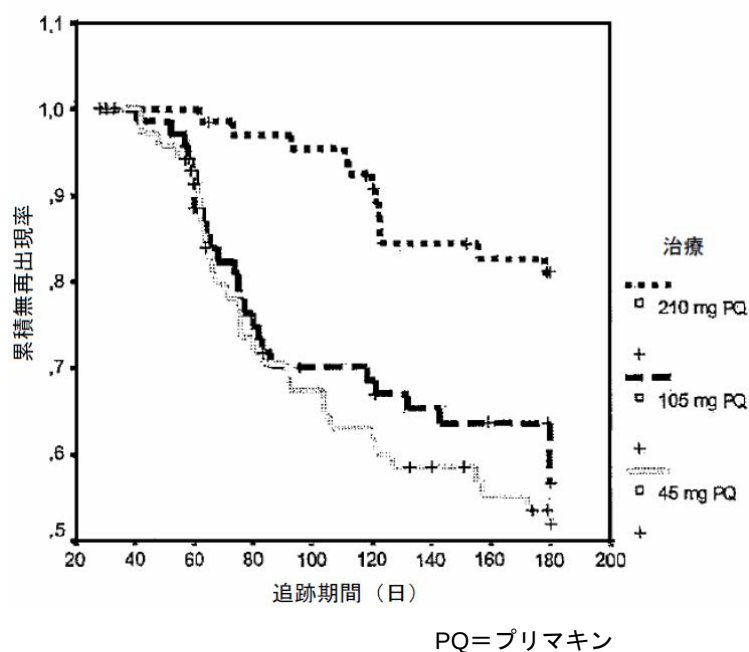
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

再発現の回数の平均値 $\pm$ SDは、グループ I が 0.71 ± 0.82 回、グループ II が 0.56 ± 0.74 回、グループ III が 0.2 ± 0.44 回であった。

登録から再発現までの期間の平均値 ($\pm$ SD) は、 91 ± 38 日であった。投与群別の再発現までの期間は、グループ III (92 ± 38 日) ではグループ I (88 ± 37 日) 及びグループ II (85 ± 37 日) よりも有意に長かった。再発現に関する生存時間解析の要約を図 3 及び表 16 に示す (Log-rank $p=0.0008$)。

プリマキンの標準量が投与されたグループ III は、他のグループに比べて再発現のリスクがより低かった。

図 3 - 投与群別の再発現までの生存時間解析：クロロキンとプリマキン（3 群）の投与開始から三日熱マリア再発現までの Kaplan-Meier 曲線



次にper-protocolの統計解析の結果を表17に示す。per-protocol解析、intend-to-treat解析及びworst-case scenario解析の結果から、追跡期間中の追跡不能例数による最終結果への影響はなかった。さらに、それぞれの解析から、プリマキン14日間、210 mgの投与は、180日間の三日熱マラリアの再発現に対する予防的因子を構成していることが確認された。

表 17 - コロンビアの三日熱マラリア患者を対象としたクロロキン及びプリマキン3群投与によるper-protocol解析*

Per-protocol 集団											
投与量	再発現			投与量	再発現			投与量	再発現		
	あり	なし	計		あり	なし	計		あり	なし	計
210 mg	12	52	64	210 mg	12	52	64	105 mg	26	36	62
45 mg	32	33	65	105 mg	26	36	62	45 mg	32	33	65
RR = 0.38 (0.21, 0.67)				RR = 0.44 (0.24, 0.80)				RR = 0.85 (0.58, 1.25)			
ARR = 0.30				ARR = 0.23				ARR = 0.07			
NNT = 4 (3-7)				NNT = 5 (3-12)				NNT = 14 (5-11)			

*RR=相対リスク；ARR=絶対リスク減少；NNT=治療必要例数、()の値は95%信頼区間。

2.1.5.4 安全性の評価

安全性に関する記載はなかった。

2.1.5.5 結論

著者の結論：

追跡期間28日目までの赤血球期の三日熱マラリアの治癒率は、すべての群で100%であった。6ヵ月間の追跡期間中の血中マラリア原虫の再発現は、グループⅠ、グループⅡ及びグループⅢで、それぞれ45%、36.6%及び17.6%であった。マラリア流行地域で、プリマキン15 mg/日、14日間、210 mgの投与は、他の投与群に比べて血中マラリア原虫の再発現を抑制する重要な予防因子であった。

申請者の見解：

コロンビア地域での三日熱マラリアの再発現の予防に関して、プリマキン15 mgの短期間投与(3日間及び7日間)に比べ、プリマキン15 mg、14日間投与では、再発現率が有意に低く、再発現までの期間も有意に長く、有効性が示された。

2.1.6 Carmona-Fonseca J らの報告 (5.3.5.1-6、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-6](#)]

2.1.6.1 試験方法

表 18 - 試験概要

試験の標題:

Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: Efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days.

Carmona-Fonseca J, Maestre A.

Acta Tropica. 2009; 112:188-192.

目的: 三日熱マラリア患者を対象としてプリマキンの再発に及ぼす影響の比較検討

a: プリマキンの標準総投与量 (STD: 3.5 mg/kg) の 3 日間分割投与及び 14 日間分割投与との比較検討

b: 標準総投与量の 71% 量及び 50% 量を 3 日間分割投与した時の比較検討

試験デザイン: 無作為化、非盲検、並行群間比較

対象: 三日熱マラリア患者

選択基準: 年齢が 2 歳を超える患者、血中の無性型三日熱マラリア原虫 >1,000 個/μL の患者、参加する意思のある患者、投与量が 0.25 mg/kg/日を超えるプリマキンが投与される患者では、通常の定量的 G6PD スクリーニング検査を必要とし、G6PD 値が正常の患者のみを対象とした。

除外基準: 妊娠中の女性、急性感染症の患者、直近 2 週間以内の抗マラリア薬の使用歴を有する患者、下痢又は嘔吐の症状を有する患者 (24 時間以内に 5 回を超える症状)、重症マラリア (WHO 基準 2006 による) の症状又は徴候の患者、抗マラリア薬への過敏症を有する患者、重度の栄養不良の患者さらに、研究者が提供したものと異なる抗マラリア薬を服用した場合、追跡調査時に来院しなかった場合、最初の症状発現時 (すなわち追跡期間の最初の 28 日間) の治療に失敗した場合及び同意撤回した場合も試験から除外した。

投与量及び投与方法:

プリマキン

1. STD-14 群: 3.5 mg/kg (0.25 mg/kg/日)
2. STD-3 群: 3.5 mg/kg (1.17 mg/kg/日)
3. 71%STD-3 群: 2.5 mg/kg (0.83 mg/kg/日)
4. 50%STD-3 群: 1.75 mg/kg (0.58 mg/kg/日)

経口投与

クロロキンは、全症例に 3 日間投与された (1 日目に 10 mg/kg、2 及び 3 日目に 7.5 mg/kg)

投与期間：

1. STD-14 群：14 日間
2. STD-3 群：3 日間
3. 71%STD-3 群：3 日間
4. 50%STD-3 群：3 日間

追跡期間：120 日間

試験方法：

プリマキンの標準総投与量（STD）は、プリマキン 0.25 mg/kg × 14 日間である。

診察及び厚層・薄層血液塗抹標本検査により診断を確定した後に、STD-14 群、STD-3 群、71%STD-3 群又は 50%STD-3 群に患者を非盲検法により無作為に割付けた。登録日から、プリマキンはクロロキンと併用投与された。クロロキンは、全症例に 3 日間投与された（1 日目に 10 mg/kg、2 及び 3 日目に 7.5 mg/kg）プリマキンは管理指導下に投与された。抗マラリア薬は、地域の保健当局により供給された。

投与後の最初の 28 日間は、クロロキンによる治療失敗を検出するために全例を入念に観察した。その後、120 日間の追跡調査期間中、診療所あるいは患者の自宅で積極的な調査により患者をモニタリングした。試験期間中、全例、マラリア流行地域に留まっていた。

投与前とその後は、厚層塗抹標本が陰性になるまで毎日採血された。その後、さらに 3 日間毎日、引き続き、第 28 日、第 60 日及び第 120 日にも、塗抹標本を得た。寄生虫数の定義は、フィールド染色した血液厚層塗抹標本での白血球 200 個当たりの無性型マラリア原虫数とした。油浸 200 視野に原虫を認めなかった場合に、血液塗抹標本は陰性とした（López-Antuñano, 1988）。

十分な治療効果があった症例で、第 28 日以降に三日熱マラリアの寄生虫血症が認められた場合、再発現とした。従って、この定義には再発及び再感染の両方が含まれる。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発現率（再発と再感染を含む）、再発現までの期間

安全性：忍容性

解析方法：

データ解析には、Epidat 3.1（Xunta de Galicia, 2006 及び OPS, 2006）、Epi Info 6.04 及び SPSS 15.0（SPSS 社、米国イリノイ州シカゴ）を用いた。再発現は、RR、ARR 又はリスク差並びに NNT で比較した。Kaplan-Meier 法による再発現の生存解析は、各群の再発現までの平均時間を求めるために行った。Log-rank 及び Breslow 検定により再発現曲線を比較した。すべての信頼区間は 95%、p 値は両側検定とした。有意水準は 5%とした。

本剤群症例数（総症例数）：188 例（188 例）

実施施設：Turbo 地域、El Bagre 地域（コロンビア）

実施期間：2003 年 9 月～2006 年 9 月（登録期間）

2.1.6.2 患者背景

対象患者 188 例の患者背景を表 19 に示す。各投与群の症例数は、STD-14 群 68 例、STD-3 群 65 例、71%STD-3 群 28 例及び 50%STD-3 群 27 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

割付けられた投与群に独立して、すなわちプリマキンの投与量に関係なく、全症例で最初の寄生虫血症が消失した。結果として、第 29 日以降も全症例で本試験を継続した。追跡期間中の追跡不能症例は、いずれの群でも 5%未満であった。

表 19 - 各投与群の三日熱マラリア症例の患者背景

投与群	1 日量 (mg/kg/d) -投与日数	症例数 (N)	年齢(歳) ^{a)}	体重(kg) ^{a)}	症状ありの 日数 ^{a)}	マラリアの 既往歴 ^{b)}	無性型マラリ ア原虫個/μL ^{a)}	G6PD (IU/g Hb) ^{c)}
STD-14	0.25-14	68	29.2 ± 11.1	60.4 ± 9.0	4.7 ± 3.0	1.8 ± 1.3	6162 ± 7297	4.26 ± 1.14
STD-3	1.17-3	65	28.5 ± 15.3	57.1 ± 14.6	5.0 ± 3.5	2.1 ± 1.3	7302 ± 6908	3.57 ± 1.01
71%STD-3	0.83-3	28	37.0 ± 13.1	61.4 ± 9.3	4.9 ± 2.6	1.5 ± 0.9	7447 ± 6078	4.22 ± 1.11
50%STD-3	0.58-3	27	30.9 ± 15.8	59.6 ± 11.4	4.7 ± 2.0	2.8 ± 3.0	6207 ± 4725	4.24 ± 1.23

a) 平均値±標準偏差

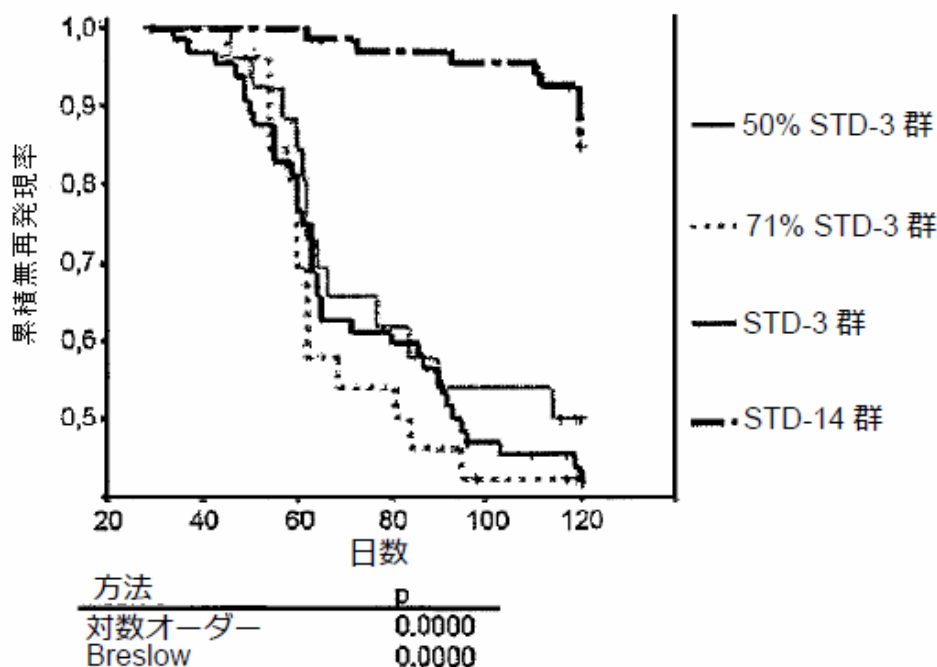
b) 前年のマラリアの発症回数。平均値±標準偏差

c) ヘモグロビン 1 g 当たりの国際単位で示した G6PD 活性、平均値±標準偏差

2.1.6.3 有効性の評価

三日熱マラリアの急性症状の発現から初回の再発現までの平均期間は、STD-14 群で 166 日間、STD-3 群 97 日間であり、STD(標準総投与量)よりも低用量が投与された 71%STD-3 群及び 50%STD-3 群では、それぞれ 91 日間及び 108 日間であった (図 4)。プリマキン 0.25 mg/kg、14 日間投与の再発現までの期間は長かった。

図 4 - 投与群別の再発現までの期間 (Kaplan-Meier 曲線)



2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

第60日までの投与群別の月間再発現率は、STD-14群1.5%、STD-3群35.4%であった。追跡期間第61日～第90日の再発現率は、STD-14群で低く（3.0%）、STD-3群で高かった（26.8%）。追跡期間第91日～第120日の再発現率は、両群ともに低く大きな違いはなかった（STD-14群:10.9%、STD-3群: 5.5%）。

プリマキンの投与群別及び解析別の再発現の詳細を表20に示す。120日間の追跡期間中の再発現率は、STD-14群で14.7%、STD-3群で56.9%であった。71%STD-3群（53.6%）及び50%STD-3群（48.1%）の投与では、初発後120日以内に症例の48%を超える症例で再発現を来した。

表 20 - 投与群別及び解析別の追跡期間中（120 日間）の再発現^{a)}

投与群	intend-to-treat			per protocol			worst - case scenario		
	再発現			再発現			再発現		
	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
STD-14	10 (14.7%)	58	68	10 (15.2%)	56	66	12 (17.6%)	56	68
STD-3	37 (56.9%)	28	65	37 (58.7%)	26	63	37 (56.9%)	28	65
RR ^{b)}	0.2583 (0.4103; 0.4756)			0.2580 (0.14056; 0.4735)			0.3100 (0.1779; 0.5402)		
DR	0.4222 (0.5691; 0.2753)			0.4358 (0.5850; 0.2866)			0.3928 (0.5434; 0.2421)		
NNT=1/DR	2.4 (1.8; 3.6)			2.3 (1.7; 3.5)			2.5 (1.8; 4.1)		
STD-14	10 (14.7%)	58	68	10 (15.2%)	56	66	12 (17.6%)	56	68
71%STD-3	15 (53.6%)	13	28	15 (57.7%)	11	26	15 (53.6%)	13	28
RR ^{b)}	0.2745 (0.1407; 0.5355)			0.2626 (0.1359; 0.5076)			0.3294 (0.1775; 0.6114)		
DR	0.3886 (0.5916; 0.1856)			0.4254 (0.6341; 0.2167)			0.3592 (0.5650; 0.1535)		
NNT=1/DR	2.6 (1.7; 5.4)			2.4 (1.6; 4.6)			2.8 (1.8; 6.5)		
STD-14	10 (14.7%)	58	68	10 (15.2%)	56	66	12 (17.6%)	56	68
50%STD-3	13 (48.1%)	14	27	13 (50.0%)	13	26	13 (48.1%)	14	27
RR ^{b)}	0.3054 (0.1527; 0.6110)			0.3030 (0.1522; 0.6031)			0.3665 (0.1922; 0.6990)		
DR	0.3344 (0.5408; 0.1280)			0.3485 (0.5592; 0.1377)			0.3050 (0.5141; 0.0959)		
NNT=1/DR	3.0 (1.8; 7.8)			2.9 (1.8; 7.3)			3.3 (1.9; 10.4)		
要約 : 0.25-14 vs.その他									
STD-14	10 (14.7%)	58	68	10 (15.2%)	56	66	12 (17.6%)	56	68
その他-3	65 (54.2%)	55	120	65 (56.5%)	50	115	65 (54.2%)	55	120
RR ^{b)}	0.1765			0.5417			0.3258		
DR	0.3946			0.04137			0.3652		
NNT=1/DR	0.6054			0.5863			0.6348		

a) 再発現率：intend-to-treat＝再発現例数／開始時の症例数、per protocol＝再発現例数／終了時の症例数、Worst - case scenario＝再発現例数＋追跡調査不能例数／終了時の症例数（症例数からは開始時の症例数と考えられるが原著のままとした）

b) RR：相対リスク、DR：リスク又は絶対リスク減少の差、NNT：治療必要例数
原著に基づき再発現率を表中に追加記載した

71%STD-3群及び50%STD-3群の症例登録は、高頻度に再発現を認めたため、それぞれ28例及び27例を登録した後に中止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

プリマキンが3日間投与された STD-3、71%STD-3 及び 50%STD-3 群での再発現率は、48.1%を超え（これら3群の合計で 54.17%）、これら3群間での有意差はなかった（ $p=0.741082$ ）。

2.1.6.4 安全性の評価

1 日量高用量（1.17 mg/kg/日：STD-3 群の投与量）の忍容性は良好であった。

2.1.6.5 結論

著者の結論：

- (a) 三日熱マラリアの再発を予防するには、プリマキンの標準総投与量の投与（STD-14）が推奨される。標準総投与量の3日間分割投与（STD-3）は避けるべきである。
- (b) 標準総投与量を下回る用量の3日間分割投与は再発予防に無効である。

申請者の見解：

プリマキンの標準総投与量である 0.25 mg/kg の14日間投与（STD-14）は、その他の投与方法（STD-3、71%STD-3 及び 50%STD-3 群）と比較して、再発現率は低く、再発現までの期間も長かった。三日熱マラリアの再発予防には、プリマキンの 0.25 mg/kg × 14 日間投与（STD-14）は有効であったが、標準総投与量の3日間分割投与（STD-3）は中止するべきであり、また、プリマキンの標準総投与量を下回る量の3日間分割投与は再発予防に無効であった。

2.1.7 Leslie T らの報告（5.3.5.1-7、評価資料）

[[Module 5.3.5.1-7](#)]

2.1.7.1 試験方法

表 21 - 試験概要

試験の標題:

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.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2004;98:168-173.

目的: 三日熱マラリア患者を対象に、プラセボを対照薬として、プリマキンの再発予防に及ぼす影響をプリマキン 14 日間の管理指導下の投与及び非管理指導下の投与との比較検討

試験デザイン: 単施設、無作為化、非盲検、プラセボ対照試験

対象: 三日熱マラリア患者

選択基準: 体温が 37.5°C を超える及び／又は最近発熱の既往のある患者、G6PD 欠損症の検査を実施した患者

除外基準: G6PD 欠損症の患者、3 歳未満の患者、妊娠している患者、重度の貧血の患者、又は混合感染の存在する患者

投与量: プリマキン 0.25 mg/kg を 1 日 1 回投与

投与方法: 経口投与

クロロキン（25 mg/kg）を 3 日間で分割投与

投与期間: 14 日間

追跡期間: 9 ヶ月間

試験方法:

体温が 37.5°C を超える及び／又は最近の発熱の既往を伴う三日熱マラリア患者の G6PD 欠損の有無を測定し、家族毎にプラセボ群、管理投与群又は非管理投与群に無作為に割付けた。すべての症例に難民キャンプで三日熱マラリアの標準治療であるクロロキン（25 mg/kg）を 3 日間に渡り分割投与した後に、プラセボ群又は非管理投与群に割付けられた症例には、事前に 14 回分のプラセボ又はプリマキン（0.25 mg/kg）を交付し、毎日の自己投与に関する具体的な説明を行い、治療の全コースを完了するよう強く指示した。管理投与群に割付けられた症例には、14 日間に渡り 1 日 1 回、直接管理下でプリマキンが投与（0.25 mg/kg）された。

9 ヶ月間に渡って診療所で症例の追跡調査を行い、マラリアの新たな症状が認められた場合は顕微鏡検査により確認を行い、登録時と同じ治療を行った。

評価項目:

有効性: 三日熱マラリアの再発現（再発及び再感染を含む）、再発現までの期間、再発現の回数

安全性: 忍容性、副作用

解析方法：

データ解析には統計ソフト“Stata” Release 5.0. (Stata corporation、College Station、TX、米国) を用いた。治療は家族毎に割付けたため、治療の転帰について同一家族内での個々人の結果の方が、異なる家族間の個々人の結果よりも類似した結果になる可能性が高いため（クラスター内相関）、その影響を考慮した変量効果ロジスティック回帰モデルを用いてデータを解析した。

本剤群症例数（総症例数）： 383 例（595 例）

実施施設： 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）

実施期間： 2000 年 6 月～2001 年 8 月

2.1.7.2 患者背景

登録時の患者背景は、各群で一貫していた（表 22）。290 家族から三日熱マラリアの外来患者 595 例を登録した。G6PD 検査を実施した症例の 2.1%（10/474 例）に G6PD 欠損症を認めた。

表 22 - パキスタンのアフガン難民の三日熱マラリア症例の投与群別による患者背景

	プラセボ群	管理投与群	非管理投与群
家族数	98	105	87
例数	212	210	173
平均年齢（歳）	11.7	14.0	13.1
女性の割合（%）	49	57	45

2.1.7.3 有効性の評価

再発リスクは、最低年齢層に比べて、他のすべての年齢層で有意に低かった（表 23）。顕微鏡検査では再発と新たな感染の識別はできなかった。

プラセボ群の再発現率は 40.6%であり、プリマキンの管理投与群の再発現率は 19.0%（調整オッズ比 0.35（95%CI：0.21~0.57）、 $p<0.01$ 、以下、同様）、非管理投与群の再発現率は 19.7%（0.37（95%CI：0.23~0.59）、 $p<0.01$ ）であり、三日熱マラリアの再発現を管理投与群及び非管理投与群共に同様に予防していると考えられた（表 23）。

表 23 - パキスタンのアフガン難民の追跡期間（9 ヶ月間）中の三日熱マラリア再発現症例の年齢別、性別及び投与群別の調整オッズ比（OR）

	症例数（%）	OR（95%CI）
年齢層（歳）		
3～5	69 (38.1)	1
6～10	53 (26.8)	0.60 (0.38~0.94)*
11～15	17 (21.5)	0.43 (0.22~0.88)*
>15	21 (15.3)	0.29 (0.16~0.55)**
女性	86 (28.7)	1
男性	74 (25.1)	0.78 (0.52~1.17)
投与群		
プラセボ群	86 (40.6)	1
管理投与群	40 (19.0)	0.35 (0.21~0.57)**
非管理投与群	34 (19.7)	0.37 (0.23~0.59)**

*: p < 0.05, **: p < 0.01

追跡期間別のプラセボ群の三日熱マラリアの発現率は、追跡期間4～6ヵ月及び7～9ヵ月に比べて、0～3ヵ月で高かった（表 24）。この傾向は、マラリア感染が季節性であることにより説明でき、当該地域では7月～8月がピークで11月に終息し、ピークの時期は本試験の0～3ヵ月の時期に概ね一致している。

プラセボ群に比べて、管理投与群及び非管理投与群共に追跡期間0～3ヵ月及び4～6ヵ月の三日熱マラリアの再発又は再感染は有意に少なかった。追跡期間の最終時期（7～9ヵ月）では、非管理投与群に比べ、管理投与群の再発又は再感染は有意に少なかった（両投与群間の感染のオッズ比＝0.10（95%CI：0.03~0.49）、p＝0.005）。

表 24 - 登録後の3ヵ月毎の投与群別による三日熱マラリア感染：三日熱マラリアの発現例数（%）及び感染の調整オッズ比（OR） / （2000年6月～2001年8月）

	0～3ヵ月		4～6ヵ月		7～9ヵ月	
	例数（%）	OR（95%CI）	例数（%）	OR（95%CI）	例数（%）	OR（95%CI）
プラセボ群	58 (27.3)	1	41 (19.3)	1	26 (12.3)	1
管理投与群	30 (14.2)	0.45 (0.26~0.78)* ^a	11 (5.2)	0.23 (0.11~0.48)** ^a	2 (1.0)	0.07(0.02~0.29)** ^b
非管理投与群	16 (9.2)	0.28 (0.16~0.50)** ^a	16 (9.2)	0.43 (0.23~0.82)* ^a	13 (7.5)	0.64 (0.31~1.31) ^b

*p < 0.05.

**p < 0.01.

^a 管理投与群と非管理投与群の間で有意差なし

^b 管理投与群と非管理投与群の間で有意差あり：p＝0.005、OR＝0.10（0.03～0.49）

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

最初の再発現までの期間に3群間で有意な差 ($p=0.83$) はなかった (幾何平均: プラセボ群=71 日、管理投与群=66 日、非管理投与群=74 日)。しかしながら、三日熱マラリアの再発現率には有意差が認められ (表 25)、プラセボ群に比べて、管理投与群及び非管理投与群では、1 回目、2 回目及び3 回目の再発現 (再感染又は再発) が有意に少なかった ($\chi^2=46$, $df=6$, $p=0.0001$)。管理投与群に比べて、非管理投与群では、1 回目の再発現例はやや少なく、2 回目及び3 回目の再発現例がやや多かったが、有意な差はなかった ($\chi^2=3.1$, $df=2$, $p=0.08$)。

表 25 - パキスタンのアフガン難民の追跡期間中 (9 ヶ月間) の三日熱マラリアの再感染又は再発例数 (%)
(2000 年 6 月～2001 年 8 月)

	プラセボ群	管理投与群	非管理投与群
再感染又は再発なし	126 (59.4)	170 (81.0)	139 (80.3)
1 回目の再感染又は再発	44 (20.8)	34 (16.2)	23 (13.3)
2 回目の再感染又は再発	29 (13.7)	5 (2.4)	8 (4.6)
3 回目再感染又は再発	8 (3.8)	1 (0.5)	3 (1.7)
4 回以上の再感染又は再発	5 (2.4)	0 (0)	0 (0)

年齢別の解析から、管理投与群及び非管理投与群共にすべての年齢層で同程度の予防効果がもたらされ、プリマキンの投与が厳守されていたことが確認された (表 26)。11～15 歳及び 15 歳を超える年齢層では、症例数が少なかったため、有意ではなかった。しかしながら、3～5 歳及び 6～10 歳の年齢層では、プラセボ群に比べ、管理投与群及び非管理投与群の三日熱マラリアの発現率は有意に低かった (表 26)。

表 26 - パキスタンのアフガン難民の登録後 9 ヶ月間の年齢別による三日熱マラリア再発現
(再発又は再感染) の要約 (2000 年 6 月～2001 年 8 月)

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

OR : オッズ比

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

2.1.7.4 安全性の評価

プリマキンの忍容性は期間中良好であり、副作用は報告されなかった。

2.1.7.5 結論

著者の結論：

年齢と共に再発リスクは低下したが、管理投与群及び非管理投与群のすべての年齢層で同様の予防効果が示された。本試験の結果から、患者の大多数が識字率が低く正式な教育を受けていない場合でも、簡単な健康指導により推定される投与不順守の問題が克服される可能性がある。簡単な指示をしたプリマキン 14 日間の非管理投与は、G6PD 欠損症を有さない集団や容易にその診断ができる集団での再発に関わるかなりの疾病を回避できる。

申請者の見解：

9 ヶ月の追跡期間中、プリマキン (0.25 mg/kg/日、14 日間投与) の管理投与群及び非管理投与群のいずれの群でも、プラセボ群に比べて三日熱マラリアの再発現率は有意に低く有効性が示された。小児患者 (3~5 歳及び 6~10 歳) での三日熱マラリアの再発現の率も、管理投与群及び非管理投与群のいずれの群でも、プラセボ群に比べ有意に低かった。また、プリマキンによる副作用の報告はなく、安全性は良好であると考えられた。

以上、プリマキン 0.25 mg/kg/日の 14 日間投与による三日熱マラリアの再発予防に関する有効性が示された。

2.1.8 Leslie T らの報告 (5.3.5.1-8、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-8](#)]

2.1.8.1 試験方法

表 27 - 試験概要

試験の標題:

A randomised 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.

PLoS ONE 2008 Aug; 3(8):e2861.

目的: プリマキンの三日熱マラリア患者の再発予防に及ぼす影響について、プラセボを対照薬として、プリマキン 1 日 1 回 14 日間投与並びにプリマキン週 1 回 8 週間投与との比較検討

試験デザイン: 非盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較

対象: 三日熱マラリア患者

選択基準: 3 歳以上の患者、当該地域に永住している患者、文書同意が得られた患者

除外基準: 妊娠又は授乳中の患者、重度の貧血患者 (Hb < 7 g/dL)、熱帯熱マラリア及び／又は三日熱マラリアとの混合感染の患者、2 週間以内に抗マラリア薬を使用した患者、追跡調査 (11 カ月間) ができない患者、感染症を合併している患者又は有効性に影響を及ぼす疾患を合併している患者

プリマキン

投与量: プリマキン 14 日間投与群: 0.5 mg/kg/日、

プリマキン 8 週間投与群: 0.75 mg/kg/週

プラセボ 8 週間投与群: プラセボ

投与方法: プリマキン 14 日間投与群: 1 日 1 回、経口投与

プリマキン 8 週間投与群: 週 1 回、経口投与

プラセボ 8 週間投与群: プラセボを週 1 回経口投与

クロロキン (25 mg/kg を 3 日間分割投与)

投与期間: プリマキン 14 日間投与群: 14 日間

プリマキン 8 週間投与群: 8 週間

プラセボ 8 週間投与群: 8 週間

追跡期間: 11 カ月間

試験方法：

Baghicha 村、Khagan 村及び Adizai 村のアフガン難民村に居住する患者で三日熱マラリアと確定診断した後に、文書同意が得られ、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者をプリマキン 14 日間投与群又はプラセボ 8 週間投与群に無作為に割付けた。登録時に全症例で G6PD の検査を実施した。G6PD 欠損症の患者は無作為化せずにプリマキン 8 週間投与群に割付けた。なお、Baghicha 村及び Khagan 村では家族ごと、Adizai 村では患者ごとに割付けた。

すべての症例に最初の 3 日間、急性マラリアのためにクロロキン（25 mg/kg を 3 日間分割投与）を投与した。これと同時に、プラセボを週 1 回 8 週間、プリマキンを 14 日間（0.5 mg/kg/日）あるいはプリマキンを週 1 回 8 週間（0.75 mg/kg/週）のいずれかを管理指導下に投与した。

症例は、投与開始後 8 週間及びその後 9 ヶ月間追跡調査された。治療失敗が疑われた場合（発熱時）に、厚層及び薄層血液塗抹標本により評価し、陽性の場合、治療失敗例とし、初回と同様に投与した。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの治療失敗（再発現）、三日熱マラリア症状発現（再発現）の頻度、累積治療失敗率

安全性：貧血、忍容性、有害事象

解析方法：

主要な有効性評価項目は、11 ヶ月間の追跡期間中に顕微鏡的に確認された三日熱マラリアのいかなる症状の発現とし、当該症例を治療失敗例として分類した。解析は intention-to-treat で実施した。主要な有効性評価項目に加えて、追跡期間中の新たな三日熱マラリア症状の回数、投与中及び投与後 2 週間までの貧血発症率並びに重要な有害事象を副次項目とした。主要な有効性評価項目を用いた単変量ロジスティック回帰分析から粗オッズ比（OR）を得た。潜在的交絡因子（性別、年齢及び村）を先天的に同定し、多変量解析に含めた。

次に、優越性（あるいは、それ以外）を評価するために潜在的交絡因子について調整したロジスティック回帰分析により各投与群を順次比較した。治療失敗（すなわち、それ以上のマラリア症状がない）の累積確率を算出するために、初回再発までの時間をエンドポイントとした Kaplan-Meier 生存解析を用いた。追跡不能例は、解析では打ち切りデータとして扱った。

データ解析には Stata 10.0 版（Stata 社、米国テキサス州 College Station）を用いた。

本剤群症例数（総症例数）：129 例（200 例）

実施施設：Basic Health Unit / Adizai、Baghicha、Khagan（北西辺境州パキスタン）

実施期間：2004 年 9 月～2007 年 6 月

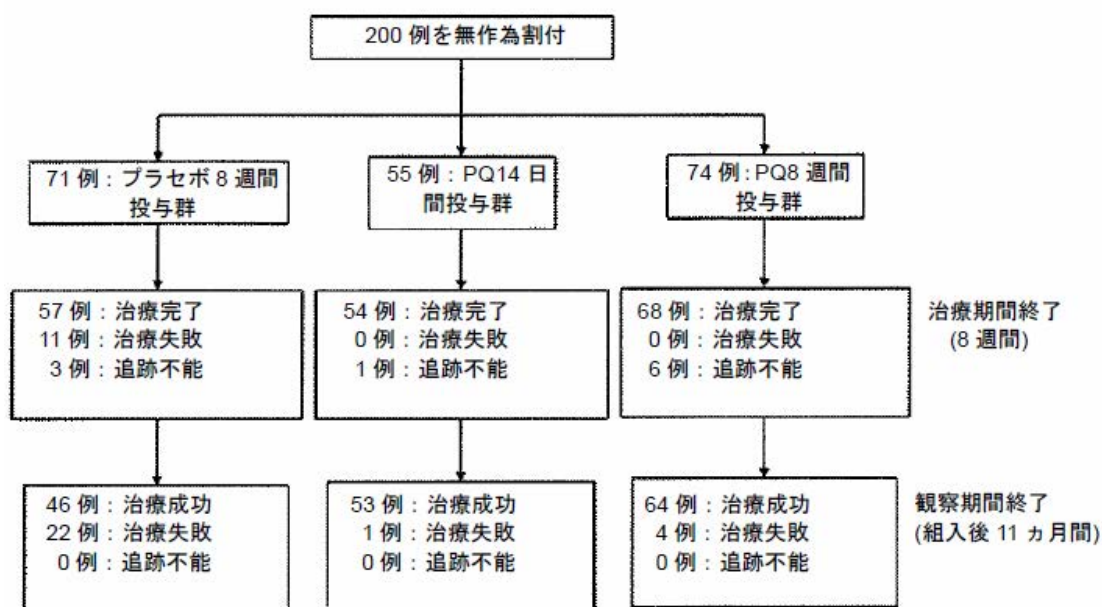
2.1.8.2 患者背景

2004 年 9 月 13 日～2006 年 7 月 17 日に、200 例の症例が登録された。追跡調査は 2007 年 6 月 16 日に完了した。本試験に登録された症例数（%）は、Adizai 村で 100 例（50.0%）、Baghicha 村で 79 例（39.5%）、Khagan 村で 21 例（10.5%）であった。10 例（5.0%）は、追跡不能例（9 例）又はプロトコル違反による試験中止例（1 例）であった。

プラセボ 8 週間投与群に 71 例（35.5%）、プリマキン 14 日間投与群に 55 例（27.5%）、プリマキン 8 週間投与群に 74 例（37.0%）が登録された。

登録時、投与期間終了時及び追跡期間終了時の症例の内訳を図 5 に示し、登録時の患者背景を表 28 に示す。

図 5 - 登録時、投与期間終了時（8 週間）及び追跡期間終了時（11 カ月間）の症例の内訳



PQ=プリマキン

表 28 - 登録時の投与群別の患者背景

	プラセボ 8 週間投与群	プリマキン 14 日間投与群	プリマキン 8 週間投与群
症例数	71	55	74
追跡不能例数	3 (4.2%)	1 (1.8%)	6 (8.1%)
医療施設			
Adizai	27	30	43
Baghicha	33	23	23
Khagan	11	2	8
男性 (%)	58.6	43.6	48.0
年齢中央値、歳 [範囲]	9 [4-50]	10 [4-45]	10 [4-80]
体重中央値、kg [範囲]	25 [12-67]	24 [8-70]	29 [11-66]
平均 Hb [SD] (g/dL)	12.0 [1.7]	12.6 [1.9]	12.6 [1.8]
貧血 (Hb<10.0) 例数 (%)	10 (14.1)	2 (3.6)	7 (9.5)

2.1.8.3 有効性の評価

プラセボ 8 週間投与群の 22/71 例 (31.0%)、プリマキン 14 日間投与群の 1/55 例 (1.8%) 及びプリマキン 8 週間投与群の 4/75 例 (5.1%) が治療失敗例であり、治療失敗率 (1000 人月) は、それぞれ 37.3 (95%CI : 24.6~56.6)、1.7 (0.2~12.0) 及び 5.5 (2.1~14.7) であった。

投与群と村は治療失敗に独立して関連しており、最大の治療失敗率は Adizai 村のプラセボ 8 週間投与群であった (表 29)。性別は治療失敗には関連していなかった。

年齢別の治療失敗率 (表 29) は、3~10 歳の層では、プラセボ 8 週間投与群 32.6%、プリマキン 14 日間投与群 3.3%、プリマキン 8 週間投与群 10.5%、また、11~20 歳の層では、プラセボ 8 週間投与群で 35.0%であったのに対して、プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群の両群で共に治療失敗例を認めなかった。プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群による小児三日熱マラリア症例での再発予防に関する有効性が示唆された。なお、20 歳を超える年齢層では、いずれの群でも、治療失敗例はなかった。

表 29 - 11 ヶ月間の追跡期間中の各投与群の性別、年齢別及び難民村別の治療失敗例数 (%)

項目	プラセボ 8 週間投与群	プリマキン 14 日間投与群	プリマキン 8 週間投与群
全例	22/71 (31.0)	1/55 (1.8)	4/74 (5.1)
男性	10/41 (24.4)	0/24	2/35 (5.7)
女性	12/29 (41.4)	1/31 (3.2)	2/38 (5.3)
年齢			
3~10 歳	15/46 (32.6)	1/30 (3.3)	4/38 (10.5)
11~20 歳	7/20 (35.0)	0/19	0/23
>20 歳	0/5	0/6	0/13
難民村			
Adizai	18/27 (66.7)	1/30 (3.3)	4/43 (9.3)
Baghicha	4/33 (12.1)	0/23	0/23
Khagan	0/11	0/2	0/8

各投与群を順に比較して、性別、年齢群及び難民村を調整した治療効果の多変量ロジスティック回帰分析を実施した (表 30)。

この解析から、プリマキン 8 週間投与群は、プラセボ 8 週間投与群よりも有意に優れており (AOR (調整オッズ比) 0.05 (95%CI : 0.01~0.2)、 $p < 0.001$)、プリマキン 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも有意に優れていた (AOR 0.01 (95%CI : 0.002~0.1)、 $p < 0.001$)。プリマキン 14 日間投与群の治療率は、プリマキン 8 週間投与群よりもわずかに高いと考えられた (AOR 3.8 (95%CI : 0.4~36.7))、 $p = 0.3$ が、本試験では同等性あるいは優越性を示すには検出力が不十分であった。

8 週間投与したプリマキンの予防効果が真の治療失敗を交絡させる可能性があるため、投与後の追跡期間中の治療失敗例のみに限定した 2 つの解析を実施した。最初の解析は、2~11 ヶ月に生じた治療失敗例に限定した。2 番目の解析では、薬剤が予防効果を発揮した可能性がある期間を考慮して、試験薬の投与期間に投与後の 30 日間を加えた。この解析では、プラセボ 8 週間投与群では 33 日間、

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

プリマキン 14 日間投与群では 44 日間、プリマキン 8 週間投与群では 91 日間でデータを打ち切りとした。また、追跡期間を同一とするために、制限期間後 244 日時点でデータを打ち切りとした。

追跡期間の 2~11 ヶ月間の治療失敗は、プラセボ 8 週間投与群で 11/60 例 (18.3%)、プリマキン 14 日間投与群で 1/55 例 (1.8%)、プリマキン 8 週間投与群で 4/74 例 (5.4%) であった。年齢、性別及び難民村に関して調整後の投与群間の比較では、プリマキン 8 週間投与群 (AOR 0.1 (95%CI: 0.03~0.5)、 $p<0.001$) 及びプリマキン 14 日間投与群 (AOR 0.03 (95%CI: 0.003~0.3)、 $p<0.001$) は、共にプラセボ 8 週間投与群よりも優れていた (表 30)。[投与後に 30 日間を加えた 244 日間の追跡期間では、プラセボ 8 週間投与群に比べ、プリマキン 8 週間投与群 (AOR 0.3 (95%CI: 0.1~0.5)、 $p<0.001$) 及びプリマキン 14 日間投与群 (AOR 0.02 (95%CI: 0.002~0.1)、 $p<0.001$) は優っていた (表 30)。]

表 30 - 各投与群を比較した治療失敗の単変量及び多変量ロジスティック回帰分析 (95%CI)

投与群 ⁶ の比較	試験期間全体 (11 ヶ月間の追跡期間)		2~11 ヶ月に生じた 治療失敗に限定 ²		投与終了+30 日間に生じた 治療失敗に限定 ³	
	OR (95%CI)	AOR ¹ (95%CI)	OR (95%CI)	AOR ¹ (95%CI)	OR (95%CI)	AOR ¹ (95%CI)
プラセボ 対 PQ8 週間	0.1 (0.04~0.4) ⁴	0.05 (0.01~0.2) ⁴	0.3 (0.08~0.9) ⁵	0.1 (0.03~0.5) ⁴	0.4 (0.2~0.7) ⁴	0.3 (0.1~0.5) ⁴
プラセボ 対 PQ14 日間	0.04 (0.005~0.3) ⁴	0.01 (0.002~0.1) ⁴	0.08 (0.01~0.6) ⁴	0.03 (0.003~0.3) ⁴	0.05 (0.006~0.4) ⁴	0.02 (0.002~0.1) ⁴
PQ14 日間 対 PQ8 週間	3.1 (0.3~28.4)	3.8 (0.4~36.7)	3.3 (0.4~30.5)	4.2 (0.4~41.3)	3.3 (0.4~30.5)	4.2 (0.4~41.3)

1. 難民村、性別及び年齢で調整した調整オッズ比 (AOR)
2. 投与期間中 (投与 0~1 ヶ月) の全治療失敗例を除く限定した解析。
3. プラセボ 8 週間投与群は 33 日、プリマキン 14 日間投与群は 44 日、プリマキン 8 週間投与群は 91 日前に生じた全治療失敗例を除く限定した解析。追跡期間を同等とするために、追跡は制限期間後 244 日時点で打ち切りとする。
4. $p<0.001$
5. $p<0.01$
6. プラセボ: プラセボ 8 週間投与群、PQ14 日間: プリマキン 14 日間投与群、PQ8 週間: プリマキン 8 週間投与群

追跡期間中に三日熱マラリアが発現した回数を表 31 に示す。プラセボ 8 週間投与群では 1 例で三日熱マラリア症状の発現が 5 回記録されたが、プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群では、いずれも三日熱マラリア症状の発現は 1 回のみであった。

表 31 - 追跡期間（11 ヶ月間）中の各投与群の三日熱マラリア症状発現の頻度

マラリア症状 の回数	プラセボ 8 週間投与群	プリマキン 14 日間投与群	プリマキン 8 週間投与群
0	46 (67.7)	53 (98.2)	67 (93.1)
1	12 (17.7)	1 (1.9)	4 (5.6)
2	6 (8.8)	0	0
3	3 (4.4)	0	0
4	0	0	0
5	1 (1.5)	0	0

最初の三日熱マラリア症状発現までの期間の中央値は、プラセボ 8 週間投与群（22 例）で 63 日（範囲：36～322 日）であったのに対し、プリマキン 14 日間投与群（1 例）で 285 日、プリマキン 8 週間投与群（4 例）で 125 日（範囲：113～158 日）であった。治療失敗までの期間の中央値の差の信頼できる統計的評価のためには治療失敗例が少な過ぎた。

投与期間中の 2 ヶ月間及び追跡期間中の 3 ヶ月間毎の治療失敗例数を表 32 に示す。プラセボ 8 週間投与群では、治療失敗例 22 例のうち 11 例（50.0%）が最初の 2 ヶ月間に記録された。

表 32 - 追跡期間中（11 ヶ月間）の一定期間毎の治療失敗例数（%）

	0～2 ヶ月 ^{a)}	3～5 ヶ月 ^{b)}	6～8 ヶ月 ^{ns}	9～11 ヶ月 ^{ns}
プラセボ 8 週間投与群	11/71 (15.5)	6/60 (10.0)	1/54 (1.9)	4/53 (7.6)
プリマキン 14 日間投与群	0/55	0/55	0/55	1/55 (1.8)
プリマキン 8 週間投与群	0/74	3/74 (4.1)	1/71 (1.4)	0/70

*8 週間の投与期間中

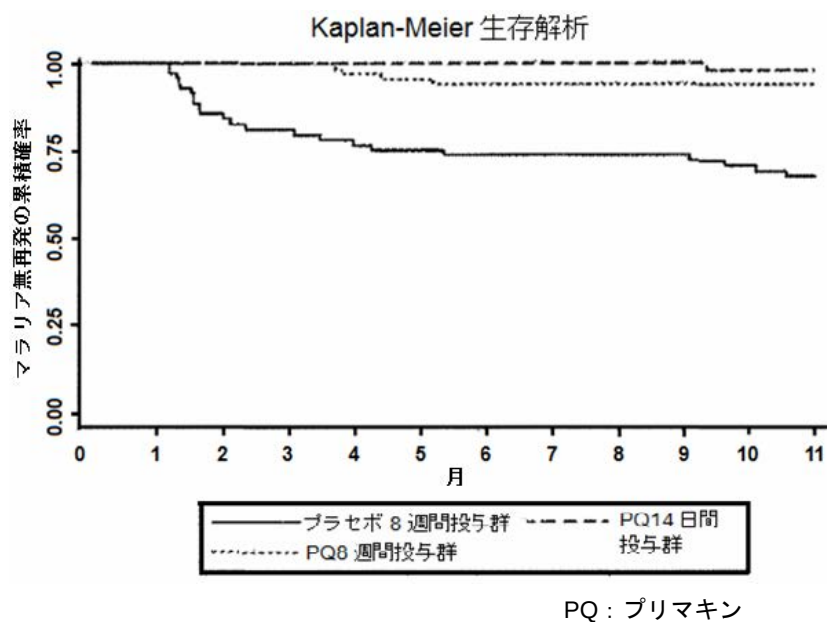
a) $\chi^2 = 18.3$, df=2, p<0.001

b) $\chi^2 = 5.8$, df=2, p=0.054

ns = Not significant（有意差なし）

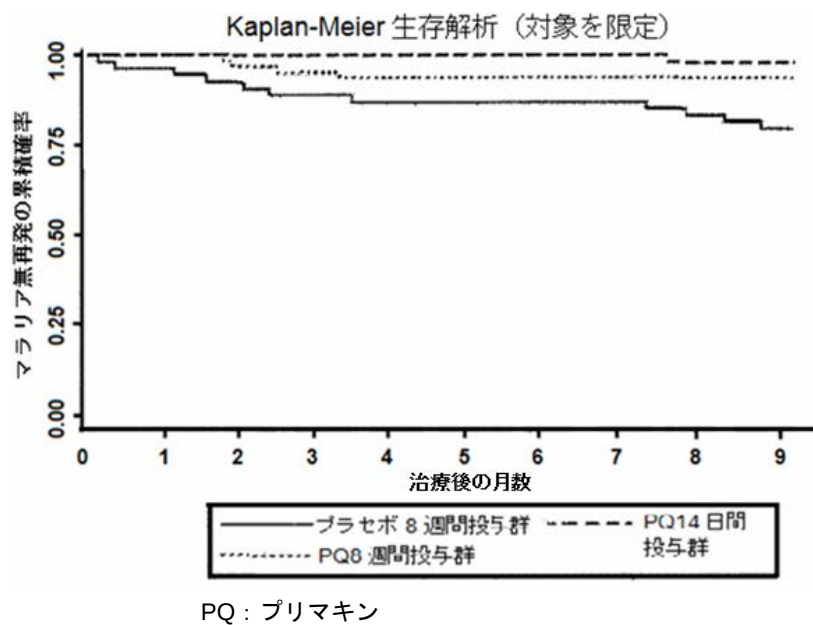
追跡期間 11 ヶ月間の各投与群の累積治療失敗率（図 6）は、プラセボ 8 週間投与群 35.2%（95%CI：25.3～47.5%）、プリマキン 14 日間投与群 3.6%（95%CI：0.9～13.8%）、プリマキン 8 週間投与群 13.5%（95%CI：7.5～23.7%）であった（生存関数の同等性に関する log-rank 検定、 $\chi^2 = 22.1$, p<0.001）。

図 6 - 11 カ月間の追跡期間中の投与群別の Kaplan Meier 生存曲線



投与期間中（0～8 週間）の治療失敗例を除いた解析での累積治療失敗率を [図 7](#) に示す。

図 7 - 投与後の期間（2～11 カ月間）に限定した投与群別の Kaplan Meier 生存曲線



2.1.8.4 安全性の評価

重篤な有害事象又は重要な有害事象は報告されず、プリマキンの忍容性は良好であった。

本試験中にプリマキン 8 週間投与群で、G6PD 欠損症を 1 例（13 歳男児）認めた。投与第 7 日及び 14 日（2 回目及び 3 回目のプリマキン投与前）に、当該症例の Hb は、12～14 歳の G6PD が正常な女性（n = 13）の平均 Hb の信頼限界未満に減少した。投与第 7 日の Hb は 12.6 g/dL（95%CI : 11.8~13.4）に対して 10.0 g/dL、投与第 14 日の Hb は 12.6 g/dL（95%CI : 12.0~13.3）に対して 10.6 g/dL であった。投与第 21 日（4 回目の投与前）の当該症例の Hb は、年齢及び性別を適合させた G6PD が正常な者の範囲内であった（12.6 g/dL（95%CI : 11.8~13.5）に対して 12.7 g/dL）。

いずれの投与群の Hb のプロファイルにも違いはなかった。重篤な貧血（Hb < 7.0 g/dL）例はなく、臨床的に重要な貧血も観察されなかった。

2.1.8.5 結論

著者の結論：

三日熱マラリアを管理し排除するためには、実践的な三日熱マラリアの根治治療が必須である。プリマキン 8 週間投与は、クロロキン単独による現行治療よりも再発予防でより優れる。プリマキン 8 週間投与法の幅広い使用は、G6PD 検査が利用できない地域では、感染者の減少や三日熱マラリアの地域的排除に大きく寄与する可能性がある。

申請者の見解：

プリマキン 0.75 mg/kg/週の 8 週間投与群は、プラセボ 8 週間投与群よりも三日熱マラリアの再発予防に優れていた。プリマキン高用量の 0.5 mg/kg の 14 日間投与群も同じくプラセボ 8 週間投与群よりも三日熱マラリアの再発を有意に抑制した。プリマキン 14 日間投与群及びプリマキン 8 週間投与群は、小児三日熱マラリア症例での再発を抑制し、本剤の有効性が示唆された。

試験期間中、プリマキン 8 週間投与群で G6PD 欠損症を 1 例認めたが Hb は正常値に回復した。また、いずれの投与群でも重篤な有害事象も臨床的に重要な貧血も報告されず、忍容性は良好であった。

以上、プリマキンの高用量投与及び 8 週間投与は、三日熱マラリアの再発予防に有効であり、安全性にも問題はないものと考えられた。

2.1.9 Krudsood S らの報告 (5.3.5.1-9、評価資料)

[[Module 5.3.5.1-9](#)]

2.1.9.1 試験方法

表 33 - 試験概要

試験の標題: High-dose Primaquine regimens against Relapse of <i>Plasmodium vivax</i> Malaria. Krudsood S, Tangpukdee N, Wilairatana P, Phophak N, Baird JK, Brittenham GM, Looareesuwan S. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2008;78(5):736-740.
目的: 三日熱マラリア患者を対象に、選択されたプリマキンの投与方法とアーテスネートとの有効性、安全性及び忍容性、さらに原虫並びに発熱の消失時間の検討
試験デザイン: 単施設、無作為化、非盲検比較試験
対象: 三日熱マラリア患者 選択基準: 文書同意の得られた患者、血液塗抹標本が陽性の三日熱マラリアの患者、年齢が 12～60 歳の患者、体重が 30 kg を超える患者、28 日間の入院に同意する患者 除外基準: 妊娠中の患者、過去 2 週間以内に抗マラリア薬による治療の既往のある患者、三日熱マラリア及び熱帯熱マラリアの混合感染の患者、28 日間入院する意志のない患者、G6PD 欠損症の患者
投与量: プリマキン 30 mg を 1 日 1 回投与又は 30 mg を 1 日 2 回投与 アーテスネート 600 mg を 5 日間で投与
投与方法: 経口投与
投与期間: グループ 1 : 5 日間 グループ 2 : 7 日間 グループ 3 : 9 日間 グループ 4 : 11 日間 グループ 5 : 14 日間 グループ 6 : 7 日間
追跡期間: 28 日間

試験方法：

全症例にアーテスネート 600 mg を 5 日間で分割投与した。その後、グループ 1～6 に無作為に割付けられた。グループ 1～5 には、プリマキン 30 mg/日、それぞれ 5、7、9、11 及び 14 日間投与され、グループ 6 ではプリマキン 30 mg が 1 日 2 回、7 日間投与された。

グループ 1：プリマキン 30 mg/日、5 日間投与

グループ 2：プリマキン 30 mg/日、7 日間投与

グループ 3：プリマキン 30 mg/日、9 日間投与

グループ 4：プリマキン 30 mg/日、11 日間投与

グループ 5：プリマキン 30 mg/日、14 日間投与

グループ 6：プリマキン 30 mg、1 日 2 回、7 日間投与

臨床検査には、完全血球算定及び血液化学検査（肝機能及び腎機能検査）を含み、尿検査は投与前及び患者が退院するまで毎週実施した。また、血液学的検査及び生化学検査を実施した。G6PD の定性検査は蛍光斑点による迅速検査で行った。厚層及び薄層血液塗抹標本の観察は、投与開始から連続して 2 日間陰性になるまで 12 時間毎に行い、その後は、患者が退院するまで毎日行った。

200 油浸レンズ視野内にマラリア原虫を認めなかった場合、その厚層血液塗抹標本は陰性と判定した。マラリア原虫は白血球数 200 個当たり（厚層）又は赤血球 1,000 個当たりの無性型マラリア原虫数（個/μL 血液）として求めた。マラリア原虫の消失時間は、投与開始から最低 24 時間、マラリア原虫数が検出限界以下に減少するまでの時間とした。

血圧を除くバイタルサインは 4 時間毎に、血圧は毎日測定された。マラリアの徴候・症状及び有害事象は、入院して最初の 7 日間は毎日、その後は毎週観察された。すべての患者で、血管内溶血及びヘモグロビン尿は念入りに観察された。発熱の消失時間は、投与開始から口腔内体温が最低 48 時間、37.5℃以下までの時間とした。

6 つのグループのいずれかのグループの薬剤の投与後にマラリア原虫が再発現した場合には、クロロキンとプリマキンの標準量（15 mg/日、14 日間）が投与された。熱帯熱マラリアの有性型が出現した患者には、メフロキン 25 mg/kg に続いてアーテスネート（600 mg）が投与された。投与 14 日目又はその前のマラリア原虫の再度の発現は、アーテスネートによる治療失敗例とした。投与 15 日～28 日のマラリア原虫の再度の発現は、プリマキンによる治療失敗例とした。

グループ間の有効性は、各グループの 28 日間の追跡期間後に発現した再発率の比較により推定された。

評価項目：

有効性：三日熱マラリアの再発

安全性：ヘマトクリット、有害事象

解析方法：

記述統計及び統計解析は、Epi Info version 6.04(USD Inc., Stone Mountain,GA)を用いて行われた。すべての検定は両側で有意水準は 0.05 とした。

本剤群症例数（総症例数）： 399 例（399 例）

実施施設： Bangkok Hospital for Tropical Disease（タイ）

実施期間： 記載なし

2.1.9.2 患者背景

三日熱マラリアに感染した急性症状を有する 399 例の患者が本試験に登録された。患者背景、臨床的特徴及び投与前の特徴は、同等であった（表 34）。

追跡期間中、77 例の症例が、副作用に関係のない個人的理由により、28 日間の追跡期間終了前に退院した（グループ 1：8 例、グループ 2：12 例、グループ 3：10 例、グループ 4：16 例、グループ 5：14 例、グループ 6：17 例）。退院したすべての症例は、退院前には症状もなく原虫も消失していた。

表 34 - 患者背景及び臨床検査所見

患者背景、臨床検査値	グループ 1 (n=68)	グループ 2 (n=69)	グループ 3 (n=66)	グループ 4 (n=64)	グループ 5 (n=66)	グループ 6 (n=66)
性別 (男性:女性)	42:26	46:24	46:19	44:21	41:21	37:29
平均(標準偏差)年齢、歳	26.2 (9.4)	24.5 (8.1)	22.9 (5.8)	23.7 (8.1)	24.1 (8.2)	23.7 (7.2)
平均(標準偏差)身長、cm	160.6 (8.4)	159.2 (7.2)	161.2 (7.1)	160.4 (7.1)	159.8 (6.6)	159.0 (7.6)
平均(標準偏差)体重、kg	53.6 (7.7)	53.3 (7.9)	53.0 (7.9)	52.8 (8.5)	52.8 (8.2)	51.2 (7.2)
発熱、平均(標準偏差)						
入院前の発熱期間、日数	4.8 (3.6)	4.2 (1.8)	5.1 (4.7)	5.2 (5.1)	4.9 (3.1)	4.8 (3.1)
最高体温、°C	37.8 (1.0)	38.0 (1.2)	38.0 (1.0)	37.8 (0.9)	37.7 (0.8)	37.9 (1.0)
症例数						
脾腫大	0	2	1	1	3	3
肝腫大	21	11	17	10	13	9
初回マラリア発作	37	28	32	28	38	37
幾何平均マラリア原虫数個/μL (範囲)	6, 410 (75-65,520)	6, 016 (63-48,500)	5, 993 (42-88,480)	5, 192 (22-41,680)	5, 616 (49-54,120)	6, 323 (105-54,120)
臨床検査値、平均(標準偏差)						
ヘマトクリット、%	37.2 (5.6)	35.6 (5.9)	37.0 (6.4)	37.6 (5.9)	36.2 (5.6)	36.5 (6.2)
白血球数/μL	5.5 (1.6)	5.5 (1.7)	6.3 (2.1)	6.6 (2.1)	6.1 (1.8)	5.6 (1.5)
血中尿素窒素、mg/dL	14.9 (4.2)	15.7 (4.6)	14.4 (4.9)	14.8 (4.4)	15.4 (7.1)	14.6 (4.9)
血清クレアチニン、mg/dL	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.8 (0.3)	0.8 (0.1)
総ビリルビン、mg/dL	1.5(0.8)	1.6 (1.1)	1.7 (1.4)	1.5 (1.0)	1.5 (1.0)	1.3 (0.6)
血清 AST、U/L	34.3 (28.4)	33.9 (21.7)	39.2 (40.1)	29.5 (19.1)	31.5 (16.1)	31.0 (15.2)
血清 ALT、U/L	34.5 (48.4)	35.8 (36.0)	35.0 (37.8)	30.1 (24.0)	34.6 (35.0)	32.6 (31.4)
アルカリフォスファターゼ、U/L	117.4 (68.4)	120.7 (55.1)	123.9 (63.4)	122.8 (61.0)	127.2 (92.7)	126.6 (62.7)
アルブミン、g/dL	3.7 (0.4)	3.7 (0.4)	3.7 (0.5)	3.8 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.4)

*各グループの定義は、2.1.9.1 試験方法を参照。AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.1.9.3 有効性の評価

発熱及びマラリア原虫は、48 時間以内に消失した（表 35）。投与 15 日前のマラリア原虫の再発現はなかったため、すべての再発現は、プリマキン投与の治療失敗によるものであった。

プリマキンの投与期間が、それぞれ 5、7 及び 9 日間（グループ 1、グループ 2 及びグループ 3）で再発し、その再発率はグループ 1 で 15%、グループ 2 で 11%、グループ 3 で 4%であった。投与期間が 11 日間及び 14 日間（グループ 4 及びグループ 5）では再発せず、これらのグループでの再発率 0%であった。プリマキン 30 mg が 1 日 2 回、7 日間投与されたグループ 6 では、49 例中 2 例で再発が生じ、再発率は 4%であった。

グループ 5（30 mg/日 14 日間投与）の再発率は、グループ 1（ $p=0.003$ ）及びグループ 2（ $p=0.014$ ）の再発率と有意な差があった。

追跡期間中（28 日間）の治癒率は、グループ 1 で 85%、グループ 2 で 89%、グループ 3 で 94%、グループ 4 で 100%、グループ 5 で 100%及びグループ 6 で 96%であった。

表 35 - 再発率、発熱及び原虫の消失時間

項目	グループ 1 (n=68)	グループ 2 (n=69)	グループ 3 (n=66)	グループ 4 (n=64)	グループ 5 (n=66)	グループ 6 (n=66)
脱落例数	8	12	10	16	14	17
追跡検査完了例数	60	57	56	48	52	49
28 日目の治癒率(%)	51 (85)	51 (89)	54 (94)	48 (100)	52 (100)	47 (96)
28 日目の再発率 (%)	9 (15)	6 (11)	2 (4)	0	0	2 (4)
発現日	19, 20, 22, 23, 25, 28	20, 21, 23, 24, 28	14, 21	NA	NA	22, 23
平均(標準偏差) 発熱消失時間(時間)	16.8 (14.4)	20.0 (21.6)	14.5 (9.3)	13.8 (11.4)	19.6 (22.2)	21.4 (23.5)
平均(標準偏差) マラリア原虫消失時間(時間)	34.9 (8.4)	36.0 (10.5)	35.7 (10.1)	34.2 (9.9)	37.2 (11.4)	36.8 (10.4)

*NA=該当なし。グループ 1≠グループ 4 及びグループ 5($p=0.004$ 及び 0.003)。グループ 2≠グループ 4 及びグループ 5($p=0.015$ 及び 0.014)

2.1.9.4 安全性の評価

追跡期間中、ヘマトクリットに変化はなかった（図 8）。

重篤な有害事象もみられず、各グループ間の有害事象に有意な差はなかった（表 36）。

図 8 - ヘマトクリットの推移

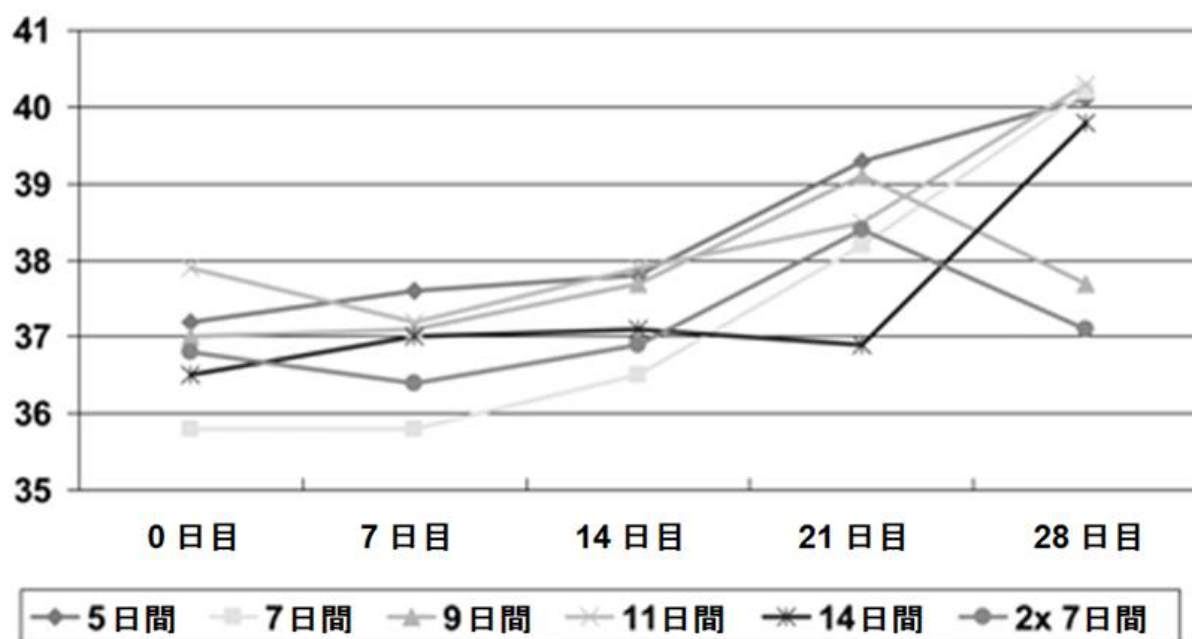


表 36 - 各グループの有害事象*

有害事象	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 5	グループ 6
頭痛	1 (1.47)	3 (4.34)	3 (4.54)	2 (3.12)	3 (4.54)	3 (4.54)
脱力	0	0	0	0	0	0
めまい	3 (4.41)	2 (2.89)	5 (7.57)	1 (1.56)	2 (3.03)	1 (1.51)
食欲不振	2 (2.94)	2 (2.89)	4 (6.06)	4 (6.05)	1 (1.51)	2 (3.03)
悪心	2 (2.94)	1 (1.44)	2 (3.03)	1 (1.56)	1 (1.51)	1 (1.51)
嘔吐	1 (1.47)	0	1 (1.51)	0	0	1 (1.51)
不眠症	0	0	0	0	0	0
腹痛	3 (4.41)	4 (5.79)	1 (1.51)	2 (3.12)	2 (3.03)	3 (4.54)
下痢	0	1 (1.44)	0	0	1 (1.51)	0

*例数 (%)

2.1.9.5 結論

著者の結論：

アーテスネート 5 日間投与に続くプリマキンの高用量 (30 mg 1 日 2 回の 7 日間) 投与による三日熱マラリアの治療は、有効性が高く、忍容性が良好であり、プリマキン標準療法 (15 mg、14 日間投与) に匹敵するか又は優れていた。

申請者の見解：

アーテスネート 5 日間投与に続く、プリマキン 30 mg/日の 14 日間投与は、三日熱マラリアの再発予防に有効であり、また、重篤な有害事象も報告されず、安全性は良好であると考えられた。

2.2 国内の臨床研究報告

国内の臨床研究 4 報の個々の試験の概要を以下に記載する。

2.2.1 Shimizu S らの報告 (5.3.5.4-1、評価資料)

[[Module 5.3.5.4-1](#)]

2.2.1.1 試験方法

表 37 - 試験概要

試験の標題: 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. Travel Medicine and Infectious Disease. 2015; 13: 235-240. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893914002191#
目的: 日本人旅行者の三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療のためのプリマキンの至適用量の検討-後向き解析-
試験デザイン: 多施設、観察研究、ケースコントロール研究
対象: 三日熱マラリア又は卵形マラリア 根治治療のためにプリマキンが投与された三日熱マラリア又は卵形マラリアの日本人患者
選択基準: 三日熱マラリア又は卵形マラリア患者、文書同意が得られた患者
除外基準: 記載なし
投与量: プリマキン 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg
投与方法: 1 日 1 回投与、経口投与
投与期間: 7、14 日間 (他に 24 日間)
追跡期間: プリマキン投与後最低 1 年間

試験方法：

承認されていない抗マラリア薬の使用：

厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班（略称：熱帯病治療薬研究班）は、1980年に設立された。熱帯病治療薬研究班は、抗マラリア薬及び熱帯寄生虫疾患のための未承認薬を導入し、新薬導入時には、その薬剤の品質が国内基準を満たしていることを確認するために、国立医薬品食品衛生研究所（東京）にて検査している。

原則として、導入された薬剤は、登録された国内の医療機関 30 施設のみで使用されている。未承認薬の使用に際しては、各医療機関は当該医療機関の倫理審査委員会から承認を取得し、担当医は、患者から同意を取得した。

プリマキンの投与：

英国 Durbin PLC 製造のプリマキンリン酸塩錠は、プリマキン 7.5 mg（13.2 mg 塩）を含有し、東京大学医科学研究所に保管され、そして、熱帯病治療薬研究班に登録した医療機関へ要請に応じて供給された。担当医は、熱帯病治療薬研究班からプリマキンの投与開始前に G6PD 活性を測定するために血液検体を自治医科大学に送付することが求められた。

投与量及び投与期間は担当医により決められたが、熱帯病治療薬研究班が助言することもあった。抗マラリア薬の投与後、担当医は、臨床報告書を記入して熱帯病治療薬研究班に提出することを求められた。プリマキンによる「成功」は、プリマキンの最終投与後、最低 1 年間マラリア症状の発現がないことと定義した。「失敗」は、プリマキン投与後の再発と定義した。

有害事象の評価は、プリマキン投与後 7 日以降の臨床検査データが利用可の場合のみの症例で解析された。

評価項目：

有効性：三日熱マラリア又は卵形マラリアの再発、プリマキン投与後の再発及び体重当たりの総投与量との関係

安全性：副作用

解析方法：データは Microsoft Excel 2007 及び GraphPad Prism 5 に入力した。患者背景は、IQR（四分位範囲）と共に中央値で示された。Mann-Whitney U test はグループ間の統計的有意差を検定するために用い、有意差は $p < 0.05$ とした。

本剤群症例数（総症例数）：94 例（94 例）

実施施設：熱帯病治療薬研究班に登録された医療機関 30 施設（日本）

実施期間：2003 年～2012 年

2.2.1.2 患者背景

2.2.1.2.1 患者の内訳

本研究に 2003～2012 年に熱帯病治療薬研究班に登録された医療機関 30 施設から収集された症例数は 94 例であり、三日熱マラリアが 75 例、卵形マラリアが 19 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

三日熱マラリアでは、年齢の中央値は 28.0 歳 (IQR : 23.0~39.0) 、性別は 55 例 (74.3%) が男性患者、体重の中央値は 60 kg (IQR : 54.0~65.8) であった。卵形マラリアでは、年齢の中央値は 29.0 歳 (IQR : 25.0~35.0)、15 例 (78.9%) が男性患者、体重の中央値は 61 kg (IQR : 60.0~68.0) であった。

感染地域は、三日熱マラリアの 43 例がアジア、14 例がオセアニア、8 例がアフリカ、10 例がラテンアメリカであり、卵形マラリアでは 19 例全例がアフリカであった (表 38) 。

15 歳未満の小児症例は三日熱マラリアの 3 例であり、ブラジルで感染した 7 歳男児 (24.1 kg) 、パキスタンで感染した 11 歳男児 (32.5 kg) 及びインドで感染した 13 歳女児 (60 kg) であった。卵形マラリアの小児症例はなかった。

三日熱マラリアの急性期治療は、クロロキンが 32 例、メフロキンが 23 例、アーテメーター・ルメファントリンが 5 例、他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤の併用が 14 例であった。卵形マラリアの急性期治療は、クロロキンが 8 例、メフロキンが 9 例、アーテメーター・ルメファントリンが 1 例、他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤の併用が 1 例であった。

表 38 - 患者背景及び抗マラリア薬

	三日熱マラリア(n=75)	卵形マラリア(n=19)
年齢 歳(IQR)	28.0 (23.0~39.0)	29.0 (25.0~35.0)
男性 (%) ^{*1}	55 (74.3)	15 (78.9)
体重 kg (IQR) ^{*2}	60 (54.0~65.8)	61 (60.0~68.0)
感染地域		
アフリカ	8 ^{*3}	19
アジア	43	0
オセアニア	14	0
ラテンアメリカ	10	0
殺シゾント剤 (最初のマラリア症状時)		
クロロキン	32	8
メフロキン	23	9
アーテメーター・ルメファントリン	5	1
他の抗マラリア薬又はこれらの薬剤の併用	14	1
記載なし	1	0

プリマキンの総投与量(最初のマラリア症状時)

210 mg	34	14
420 mg	33	4
その他	6	0
不明	2	1

*1:三日熱マラリア 1 例の性別が不明、*2:卵形マラリア 4 例の体重が不明、*3:ウガンダで 3 例感染、ルワンダで 2 例感染、ガーナ、マリ及びリベリアでそれぞれ 1 例感染

2.2.1.2.2 プリマキンの用法用量

プリマキンの総投与量を表 38 に示す。急性期治療に続いて、三日熱マラリア及び卵形マラリア症例にプリマキンが投与された。三日熱マラリア症例での主な投与量は、210 mg (15 mg/日×14 日間) が 34 例、420 mg (30 mg/日×14 日間) が 33 例であった。卵形マラリア症例での主な投与量は、標準量の 210 mg (15 mg/日×14 日間) が 14 例、高用量の 420 mg (30 mg/日×14 日間) が 4 例であった。

三日熱マラリアの小児症例 3 例では、7 歳男児に 7.5 mg/日×14 日間が、13 歳女児に 30 mg/日×7 日間が投与されたが、11 歳男児の投与量は不明であった。

2.2.1.3 有効性の評価

2.2.1.3.1 プリマキン投与後の再発

三日熱マラリア症例 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。これら再発例 5 例のプリマキンの初回投与量は、1 例 (63 歳女) を除き、標準量 (15 mg/日×14 日間) であった。

卵形マラリア例 (標準量 14 例、高用量 4 例) での再発は認めなかった。また、小児三日熱マラリア症例での再発も認めなかった。

標準量投与例 48 例のうち 43 例で再発を認めず、5 例 (10.4%) で再発を認めた。高用量 (30 mg/日×14 日間) 投与 37 例での再発は認めなかった (表 38)。

標準量が投与されていた三日熱マラリア再発例 5 例の転帰を表 39 に示す。インドネシアで感染した症例 (46 歳/男) は、プリマキンの標準量 (15 mg/日×14 日間) の 2 回目の投与で治癒した。パプアニューギニアでの感染症例 (63 歳/女) は、プリマキン 15 mg/日が投与されたが、有害事象のために早期に本剤の投与を中止し、その後、再発し、本剤 15 mg/日が 24 日間投与された。それにもかかわらず 2 回目の再発を来し、2 回目と同じ用法用量のプリマキンが投与され治癒した。48 歳 (男)、25 歳 (男) 及び体重不明の 53 歳 (男) の症例では、本剤 15 mg/日×14 日間から 2 回目の投与量を 30 mg/日×14 日間に増量し治癒した。プリマキン標準量から高用量への増量あるいは標準量の繰り返し投与により、三日熱マラリアの再発を治癒することが示された。

表 39 - プリマキン投与後の再発

	1 回目のプリマキン投与	2 回目のプリマキン投与	3 回目のプリマキン投与
年齢 (歳) / 性別	投与量 (mg/日)	投与量 (mg/日)	投与量 (mg/日)
体重 (kg)	投与期間 (日)	投与期間 (日)	投与期間 (日)
感染国	体重当たり総投与量 (mg/kg)	体重当たり総投与量 (mg/kg)	体重当たり総投与量 (mg/kg)
	再発の有無	再発の有無	再発の有無
	再発までの期間 (日)	再発までの期間 (日)	再発までの期間 (日)
46 歳/男	15 mg	15 mg	—
71 kg	14 日	14 日	—
インドネシア	3.0 mg/kg	3.0 mg/kg	—
	あり	なし	—
	320 日	—	—
63 歳/女	15 mg	15 mg	15 mg
58 kg	10 日	24 日	24 日
パプア	2.6 mg/kg	6.2 mg/kg	6.2 mg/kg
ニューギニア	あり	あり	なし
	105 日	50 日	—
53 歳/男	15 mg	30 mg	—
記載なし	14 日	14 日	—
ミャンマー	—	—	—
	あり	なし	—
	85 日	—	—
48 歳/男	15 mg	30 mg	—
82 kg	14 日	14 日	—
パプア	2.6 mg/kg	5.1 mg/kg	—
ニューギニア	あり	なし	—
	132 日	—	—
25 歳/男	15 mg	30 mg	—
64 kg	14 日	14 日	—
ブラジル	3.3 mg/kg	6.6 mg/kg	—
	あり	なし	—
	81 日	—	—

原著に基づき作成、—：該当せず

2.2.1.3.2 プリマキン投与後の再発と体重当たりの総投与量との関係

プリマキン投与後の再発と体重当たりの総投与量との関係を図 9 に示す。

三日熱マラリアの成功例のプリマキンの体重当たりの総投与量の範囲は、2.6～10.5 mg/kg と広範囲であったが、再発例では 2.6～3.3 mg/kg の範囲であった。例外は、パプアニューギニアでの感染例（63 歳/女）であり、本剤 6.2 mg/kg を投与したにも関わらず再度、再発したが、その後、同一量の投与で治癒した。

プリマキンの初回投与時の成功（治癒）例と失敗（再発）例での体重当たりの総投与量の中央値は、それぞれ 4.7 mg/kg（IQR：3.5～7.0）及び 2.8 mg/kg（IQR：2.6～3.2）であり、両者の間には有意な差

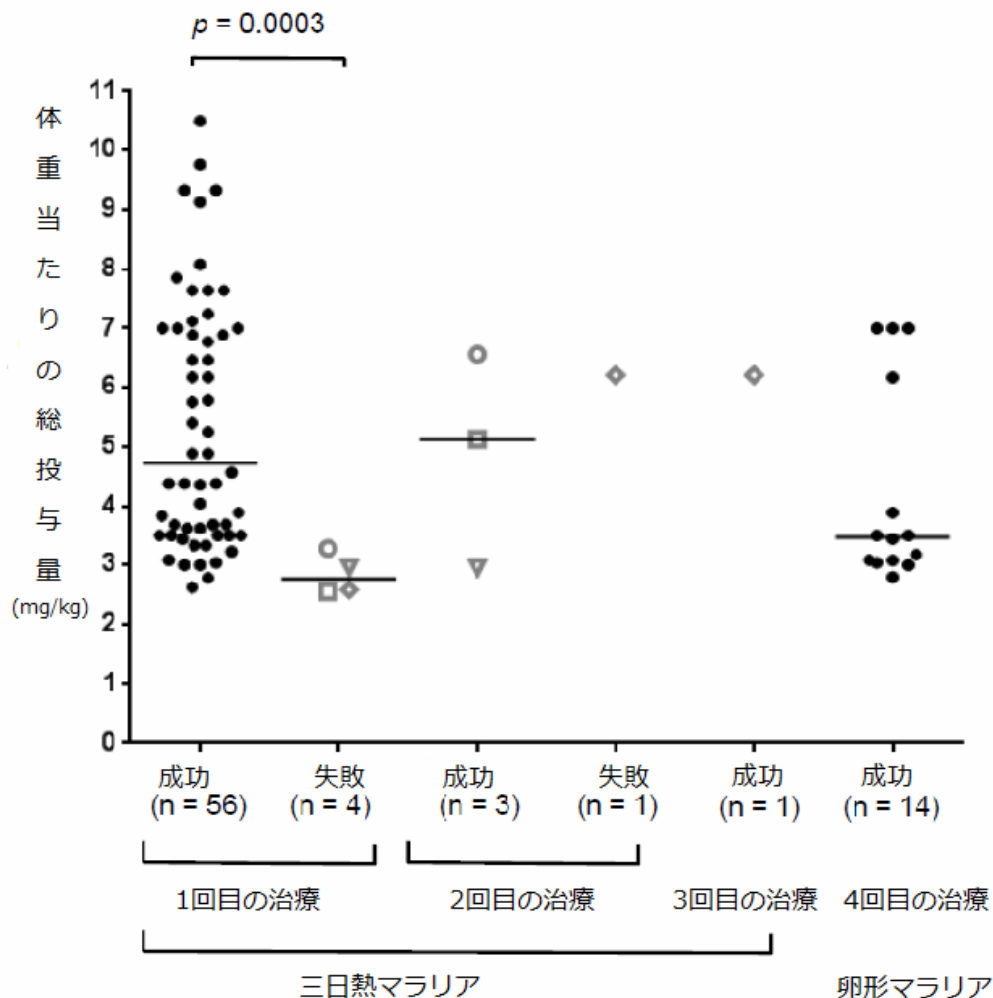
($p=0.0003$)があった(図 9)。卵形マラリアの全症例は、体重当たりの総投与量 2.8～7.0 mg/kg のプリマキンで治癒した。

三日熱マラリアの根治治療には体重当たりの総投与量 3.5 mg/kg 以上で有効であると報告^{1, 2}されている。本研究での三日熱マラリアの再発例は、パプアニューギニアで感染した 1 例(63 歳/女)及び体重不明 1 例を除き、体重当たりの総投与量が 3.5 mg/kg を下回っていた。体重 60 kg の患者でのプリマキンの標準量(15 mg/日×14 日間)投与による体重当たりの総投与量は、3.5 mg/kg に相当する。したがって、プリマキンに耐性を有するパプアニューギニアやその他の地域での感染を除き、体重 60 kg 未満の三日熱マラリア症例では、標準量(体重当たりの総投与量>3.5 mg/kg)投与で有効に治療できる可能性があると考えられる。プリマキンの高用量投与は、一般的には安全であると考えられているが、高用量投与での未知もしくはごく稀な副作用のリスクを最小限にするべきである。

¹ Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D. A consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax* malaria. Am J Trop Med Hyg. 2000;62:393–5.

² Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2001;65:471–6.

図 9 - プリマキン投与後の再発の有無と体重当たりの総投与量との関係



2.2.1.4 安全性の評価

2.2.1.4.1 副作用

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。

肝障害の 63 歳 (女) の症例は、慢性 C 型肝炎を合併し、表 39 に示したように 2 回再発した。本剤投与前の AST は 51 IU/L、ALT は 34 IU/L であったが、本剤 15 mg/日投与の 10 日目に AST 244 IU/L 及び ALT 222 IU/L となり、本剤の投与を中止した。中止後 8 日目に AST 101 IU/L 及び ALT 138 IU/L に減じた。1 回目の再発後、2 回目の本剤 15 mg/日の投与が開始され、投与 10 日目に AST 306 IU/L 及び ALT 322 IU/L と高値を示したが、投与中に AST 50 IU/L 及び ALT 104 IU/L に低下し、24 日間の

2.7.6 個々の試験のまとめ

SAR437613 - プリマキンリン酸塩

投与を終了することが可能であった。2回目の再発後、本剤 15 mg/日を 24 日間同様に投与したが、11 日目の時点では肝酵素に変化はなかった。

別の 30 歳の症例（男）では、投与前の AST 及び ALT は、それぞれ 44 IU/L 及び 66 IU/L であったが、本剤投与 5 日目に肝酵素が増加し始め、9 日目で AST 91 IU/L 及び ALT 237 IU/L に達した。投与中にもかかわらず、AST 及び ALT はピーク値の約半分に低下した。

本剤 30 mg/日を投与した 28 歳の症例（男）で、腹痛が報告された。投与 5 日目に本剤の投与を中止し、H₂ blocker が投与された。本剤 15 mg/日の投与再開後には有害事象を認めず、本剤は 14 日間投与された。

2.2.1.5 結論

著者の結論：

プリマキンは、日本人旅行者の三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治治療に有効かつ安全であると考えられる。治療効果を最適化するために、著しい薬剤耐性を示す地域での感染の場合には、プリマキンの体重当たり総投与量は、少なくとも 3.5 mg/kg 以上を考慮すべきである。慢性の肝疾患患者でのプリマキンの肝毒性の可能性は、まだ解明されていない。

申請者の見解：

プリマキン標準量（15 mg/日 × 14 日間）投与は、体重 60 kg 未満の患者では三日熱マラリアの再発予防に有効であると考えられる。一方、三日熱マラリアの根治治療には、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ことが求められ、プリマキンの体重当たりの総投与量 3.5 mg/kg 以上も考慮する必要があると考えられる。

なお、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（[\[M2.5:1.2.1.1~1.2.1.3\]](#)項を参照）プリマキンの標準量投与が支持されることが考えられる。

2.2.2 小林らの報告（5.3.5.4-2、参考資料）

[[Module 5.3.5.4-2](#)]

2.2.2.1 試験方法

表 40 - 試験概要

試験の標題：

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。

感染症学雑誌. 2013;87(1):22-26.

目的： 国立国際医療研究センター病院にてプリマキンを使用したマラリア症例を対象にプリマキンの副作用及び投与量に関する検討

試験デザイン： 単施設、観察研究、ケースコントロール研究

対象： 三日熱マラリア又は卵形マラリアの急性期治療終了後の根治療法としてプリマキンを使用した症例

選択基準： 20 歳以上の日本人成人の患者、三日熱マラリア又は卵形マラリアの患者、急性期治療終了後の患者、プリマキンを使用した患者、文書同意が得られた患者

除外基準： 記載なし

投与量： 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与

投与方法： 経口投与

投与期間： 14 日間

追跡期間： 6 ヶ月以上

試験方法：

診断で、末梢血の薄層塗抹標本をギムザ染色し光学顕微鏡を用いて観察した形態学的検討と PCR 法を相補的に用いた。G6PD 活性は WST-8 法により定性的に評価した後に、根治療法としてプリマキン 15 又は 30 mg を 14 日間投与した。日本国内では未承認であるリン酸プリマキン錠は、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」に関する研究班（熱帯病治療薬研究班）より入手し、患者本人に対する説明と文書による同意の取得後に使用した。

評価項目：

年齢、性別、体重、渡航先、感染原虫種、原虫寄生数、原虫寄生率、急性期治療薬、急性期治療終了からプリマキンの投与開始までの期間、プリマキンの用法用量、G6PD 活性、副作用、再発の有無について検討した。

解析方法： 記載なし

本剤群症例数（総症例数）： 18 例/三日熱マラリア 13 例及び卵形マラリア 5 例

実施施設： 国立国際医療研究センター病院（日本）

実施期間： 2007 年 4 月～2011 年 9 月

2.2.2.2 患者背景

症例数は 18 例で、男性が 14 例、女性が 4 例であった。年齢は 20 歳から 62 歳（中央値：25 歳）、体重は 46 kg から 86 kg（中央値：62.25 kg）に分布した。

三日熱マラリアが 13 例で、マラリア原虫の寄生率は 0.005% から 0.74%（中央値：0.15%）に分布した。卵形マラリアは 5 例で、原虫寄生率は 0.0009% から 0.08%（中央値：0.01%）に分布した。渡航先は、インドとパプアニューギニア、ウガンダ、インドネシア、ブラジル、ガーナ、マレーシア、仏領ギアナであった。初めからプリマキンの標準量が投与された例数は 9 例、高用量が投与された例数は 9 例であった。

2.2.2.3 有効性の評価

有効性の評価対象例は、標準量投与が 9 例、高用量投与が 9 例の 18 例であった。

急性期治療薬は、クロロキンが 9 例、メフロキンが 7 例であり、治療開始時に熱帯熱マラリアとの鑑別が困難であった 2 例で、各々アーテメータ/ルメファントリンとアトバコン/プログアニルが使用され、全例が治癒した。

急性期治療終了からプリマキン投与開始までの期間の中央値は 2.7 日で、急性期治療と同時に開始した症例から薬剤の供給の問題から 47 日後に開始した症例までいたが、プリマキン投与前に再発を来した症例はなかった。

6 ヶ月以上の追跡期間中、18 例中 17 例では再発を認めなかったが、プリマキン標準量が投与された 9 例（三日熱マラリア 4 例のうち 1 例で再発、卵形マラリア 5 例では再発はなかった）中、ブラジルから帰国後の三日熱マラリア 1 例（症例 No.15）に再発を認めた（表 41）。当該症例は再発後、メフロキン投与（総量 1,250 mg 塩基）終了 2 日後から、プリマキン塩基 30 mg/日、14 日間投与し、その後 12 ヶ月間、再発を認めなかった。

当初からプリマキンの高用量を選択した 9 例は、パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアでの感染症例であったが、再発を認めなかった。

なお、G6PD 活性を確認した 16 例全例が正常であった。

表 41 - 患者背景及びプリマキン投与後の経過 (n=18)

症例 No.	年齢 (歳)	性別 M:男 F:女	体重 (kg)	感染国	マラ リア 種	原虫寄生数 (/μL) (%)	急性期 治療	PQ 投与 までの期 間 (日)	PQ 投与 量 (mg /日)	PQ 投与 期間 (日)	G6PD 活性	PQ 副作 用	再 発	
1	24	M	60	ウガンダ	Po	690	0.02	CQ	4	15	14	ND	—	—
2	35	M	55	PNG	Pv	8700	0.2	CQ	-2	30	14	ND	—	—
3	35	M	59	インドネシア	Pv	9080	0.2	MQ	7	30	14	正常	—	—
4	21	F	51	マレーシア	Pv	240	0.005	CQ	-2	30	14	正常	—	—
5	28	M	86	ブラジル	Pv	32000	0.74	CQ	1	15	14	正常	—	—
6	21	M	58	ウガンダ	Po	50	0.0009	アトバコン・ プログアニル	0.5	15	14	正常	—	—
7	20	M	ND	インド	Pv	3190	0.06	CQ	1	15	14	正常	—	—
8	29	M	84	インド	Pv	19920	0.4	CQ	2	30	14	正常	—	—
9	25	M	55	PNG	Pv	4980	0.1	アーテメータ ー・ルメファ ントリン	2	30	14	正常	—	—
10	22	F	46	インド	Pv	2260	0.06	CQ	47	30	14	正常	—	—
11	22	F	61	ガーナ	Po	3150	0.08	CQ	3.5	15	14	正常	—	—
12	62	M	70	仏領ギアナ	Pv	15700	0.34	CQ	3.5	15	14	正常	—	—
13	36	M	75	ウガンダ	Po	170	0.0035	MQ	2.5	15	14	正常	—	—
14	23	F	ND	ガーナ	Po	470	0.01	MQ	3	15	14	正常	—	—
15	25	M	63.5	ブラジル	Pv	5260	0.1	MQ	6	15	14	正常	—	あり
15	26	M	60	ブラジル	Pv	2920	0.06	MQ	2	30	14	正常	—	—
16	30	M	67.7	インドネシア	Pv	4260	0.09	MQ	2.5	30	14	正常	—	—
17	20	M	65	インド	Pv	14780	0.33	MQ	6.5	30	14	正常	—	—
18	36	M	80	PNG	Pv	930	0.02	MQ	22.5	30	14	正常	—	—

— : データなし、Pv : 三日熱マラリア、Po : 卵形マラリア、PNG : パプアニューギニア、PQ : プリマキン、CQ : クロロキン、MQ :
メフロキン、原著を一部改変

2.2.2.4 安全性の評価

副作用を発現した症例は確認されなかった。

2.2.2.5 結論

著者の結論：

本検討でも示唆されたように、高用量のプリマキンの副作用は、日本人で稀であると考えられた。高用量は明らかに三日熱マラリアの再発率を減少させるため、プリマキン低感受性株の分布が南米など様々な地域で報告されている状況を考慮すると、日本においても、英米の推奨に準じて、渡航先に関わらず高用量のプリマキンが推奨されるべきと考える。一方、プリマキン標準量使用後に再発した卵形マラリア症例の報告は稀であり、今回の検討でも再発例はみられなかった。卵形マラリアの根治療法には、一般に推奨されている標準量で十分と考えられる。

申請者の見解：

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

卵形マラリアの根治治療には、プリマキンの標準量投与が有効であると考えられた。副作用の発現はなく、安全性は良好であると考えられた。

2.2.3 Miura Tらの報告（5.3.5.4-3、参考資料）

[\[Module 5.3.5.4-3\]](#)

2.2.3.1 試験方法

表 42 - 試験概要

試験の標題：

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. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2005;73(3):599-603.

目的：国内マラリア患者の患者背景及び臨床経過データの解析からのマラリア治療の問題点の検討

試験デザイン：単施設、観察研究、ケースコントロール研究

対象：1992～2001年に東京大学医科学研究所附属病院で確定診断されたマラリア患者

除外基準：国内で作製された血液塗抹標本が陽性でない場合、海外で治療された患者及び血中の原虫消失後に当医療機関を来院した患者は除外した。

投与量：プリマキン 15 mg/日又は 30 mg/日

投与方法：1日1回経口投与

投与期間：7、9、11、14日間又は28日間

追跡期間：記載なし

試験方法：

すべての症例は、熱帯医学の経験を有する技師又は内科医による厚層及び薄層の血液塗抹ギムザ染色標本の通常の顕微鏡検査で診断し、判定保留の場合には常にPCRで診断を確定した。1992～2001年の170例のマラリア患者の医療記録を調査した。調査項目は、年齢、性別、感染推定地域、国籍、原因原虫種、抗マラリア薬、治療前の症状の持続期間、化学的予防薬の使用、合併症、予後、再発又は再燃の確認であった。

評価項目：

有効性：再発

安全性：記載なし

解析方法：

患者背景のみの解析が示された。データ解析にはEpiInfo2002（米国疾病対策予防センター）を用いた。解析は両側検定とし、有意水準を $p<0.05$ とした。

本剤群症例数（総症例数）：36例/日本人三日熱マラリア

なお、三日熱マラリア36例の他に卵形マラリア11例が含まれるが、プリマキン投与に関する情報がないため除外した。

実施施設：東京大学医科学研究所附属病院（日本）

実施期間：1992年1月～2001年12月

2.2.3.2 患者背景

1992年1月～2001年12月までに、東京大学医科学研究所附属病院（以下、医科研病院）で170例がマラリアと確定診断された。土着マラリアの発生はなかった。国内の疫学調査では、日本での年間のマラリアの症例数は、この10年間103～156例と安定している。医科研病院の症例数は、国内症例数の9.0～21.4%（平均14.9%）を占めている。

解析対象は170例から17例を除外した153例であった。解析対象153例中101例が日本人で、52例が外国人であった（表43）。外国人52例中7例は、土着マラリアのない先進工業国の出身で、来日前にマラリアの流行地域である熱帯諸国への渡航歴があり、残りの45例はマラリア流行国の出身者であった。患者背景に日本人患者と外国人患者の間に有意な差はなかった（表43）。熱帯熱マラリアは、日本人患者及び外国人患者の主な原虫種で、次いで三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリアが多かった（表43）。日本人の三日熱マラリアの例数は38例、卵形マラリアが11例であった。

表 43 - 東京大学医科研病院の過去 10 年間の輸入マラリア症例の患者背景

	全体	日本人	外国人	p 値
全症例数	170	116	54	—
新規症例数*	153	101	52	—
年齢（平均±SD）	34.8 ± 11.2	35.4 ± 12.7	33.8 ± 7.7	0.42 [†]
男性：女性	124:29	84:17	40:12	0.35 [‡]
原虫種、N（%） [§]				
Pf	80 (52.3)	50 (49.5)	30 (57.7)	0.46 [‡]
Pv	55 (35.9)	38 (37.6)	17 (32.7)	
Po	14 (9.2)	11 (10.9)	3 (5.8)	
Pm	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (3.8)	
Pf/Pv	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
合計	153 (100)	101 (100)	52 (100)	—
感染が疑われる地域、N（%） [¶]				
アフリカ	83 (54.2)	51 (50.5)	32 (61.5)	0.15 [‡]
アジア	32 (20.9)	19 (18.8)	13 (25.0)	
オセアニア	30 (19.6)	25 (24.8)	5 (9.6)	
南米	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (3.8)	
アフリカ/アジア	3 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	
アジア/オセアニア	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
EU	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
合計	153 (100)	101 (100)	52 (100)	—

* 初回イベントの治療後の再発及び再燃を除く。

†Student の t 検定。 ‡χ² 検定。

§Pf は熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum*）、Pv は三日熱マラリア原虫（*P. vivax*）、Po は卵形マラリア原虫（*P. ovale*）、Pm は四日熱マラリア原虫（*P. malariae*）を示す。Pf/Pv は Pf と Pv の混合感染を示す。

¶「アフリカ/アジア」及び「アジア/オセアニア」は、患者が2地域以上に渡航しており、感染地域の推定ができなかったことを意味する。

2.2.3.3 有効性の結果

日本人三日熱マラリアの38例中36例は、殺シズント薬による治療成功後に、再発予防薬としてプリマキンが投与された。プリマキン投与により36例中28例で再発を予防できたが、プリマキン15 mg が投与された8例（22.2%：8/36例）で再発した。これら再発例のうち6例（75.0%）は、オセアニア、

主にパプアニューギニアでのマラリア感染例であった（表 44）。プリマキンの標準量（プリマキン塩基として 15 mg/日）投与後の再発例では、本剤を増量又は本剤標準量を繰り返し投与し好ましい効果が得られた（表 44）。

表 44 - プリマキン投与後に再発した三日熱マラリア症例

症例	性別	年齢	初回発現 (年)	感染した国	発現回数	殺シソント薬	プリマキン投与法
1	男性	30	1992	マレーシア	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 30 mg を 7 日間
					3 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間 × 2 コース
2	男性	23	1993	パプアニューギニア	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間 × 2 コース
3	男性	44	1993	パプアニューギニア、 インドネシア	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					3 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間 × 2 コース
4	男性	22	1997	パプアニューギニア	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間 × 2 コース
					3 回目	CRQ	プリマキン塩基 30 mg を 11 日間
5	男性	32	1997	パプアニューギニア、 ソロモン諸島	初回	MEF	プリマキン塩基 15 mg を 9 日間
					2 回目	CRQ	追跡不能
6	男性	34	1998	フィリピン	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
7	男性	49	2001	パプアニューギニア	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	CRQ	プリマキン塩基 30 mg を 14 日間
					3 回目	CRQ	プリマキン塩基 30 mg を 28 日間
8	男性	24	2001	バヌアツ	初回	CRQ	プリマキン塩基 15 mg を 14 日間
					2 回目	MAL	プリマキン塩基 30 mg を 14 日間

CRQ = クロロキン、MEF = メフロキン、MAL = アトバコン／プログアニル

2.2.3.4 安全性の評価

安全性に関する記載はなかった。

2.2.3.5 結論

著者の結論：

後ろ向きの本研究は、日本の輸入マラリアに関する臨床上の問題を明らかにした。オセアニアからの三日熱マラリア患者にプリマキンが投与されても、再発が高頻度に発現することを医療提供者に知らせる必要がある。化学的予防薬の未投与及び受診の遅れは、マラリアのリスクに関する旅行者の変わらぬ無知を示唆している。疾病率及び死亡率を低減するために、マラリアのリスク、化学的予防薬の必要性及び発熱したら、迅速な受診の重要性を旅行者に知らせなければならない。そのためには、マラリアに関して医療提供者及び旅行会社の教育を調整する旅行医学センターの展開が重要である。

申請者の見解：

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

2.2.4 水野らの報告（5.3.5.4-4、参考資料）

[[Module 5.3.5.4-4](#)]

2.2.4.1 試験方法

表 45 - 試験概要

試験の標題： 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。 感染症学雑誌. 2000;74(9):694-698.
目的： 幼小児のマラリア感染例は発症経過が定型的でなく、短期間に重篤で致命的となる危険性が高く、その医療対応に万全を期する必要があるため、国内マラリア発生状況の実態調査成績から 1980 年以降の 15 歳以下の小児例の検討
試験デザイン： アンケートによる国内小児マラリアの調査、ケースコントロール研究
対象： 1980 年以降、1999 年までに確認された 15 歳以下の小児マラリア患者
除外基準： 記載なし
投与量： 投与方法：記載なし
投与期間： 記載なし
追跡期間： 記載なし
試験方法： マラリアの発生状況に関するアンケート用紙を毎年約 1,700 カ所の医療機関に送付し、その回答により症例の集計を行った。原虫種不明の場合は可能な限り標本を送付してもらい、その確定に努めた。
評価項目： 国籍、性別、年齢、原虫種、初発・再発の別、帰国後発症までの期間、予防内服の有無、滞在国と滞在期間、渡航目的、治療薬、予後等
解析方法： 記載なし
本剤群症例数（総症例数）： 8 例/三日熱マラリア 5 例、卵形マラリア 2 例、熱帯熱マラリア 1 例
実施施設： 東京慈恵会医科大学病院（日本）
実施期間： 1980 年～1999 年

2.2.4.2 患者背景

本論文では、日本人の小児三日熱マラリア及び卵形マラリアの症例数は少数であり、また、プリマキンの投与量及び投与期間も示されてはいなかったが、日本人小児三日熱マラリア及び卵形マラリア症例でのプリマキンの再発予防に関する有効性を示すための一助として、原著からこれらの患者を抽出して、以下に記載した。

1980年以降、1999年までの過去20年間に国内で確認された小児マラリアの症例数は44例で、三日熱マラリアが21例、卵形マラリアが2例であり、他は熱帯熱マラリア、四日熱マラリア、混合感染であった（表46）。推定感染地はアフリカとアジアに二分されるが、パプアニューギニアでの感染例も認められた。原虫種は、三日熱マラリアが半数を占めていたが、1980年代後半からの熱帯熱マラリアの増加が日立つようになった。

これらの小児マラリア症例のうち、日本人マラリア症例は14例であった。これらのうち、三日熱マラリアが5例及び卵形マラリアが2例であり、プリマキンが投与されていた。他は、熱帯熱マラリアが6例（プリマキン投与例1例）、四日熱マラリアが1例であった。

日本人小児三日熱マラリア患者で投与されていた急性期治療薬は、主にクロロキンであった。他に2例でスルフォドキシシン・ピリメタミンが投与されていた。

表 46 - 本邦の小児輸入マラリア症例（1980～1999年）

年	年齢	性別	国籍	感染地域	マラリア種	治療薬	予後	出典
1980	6M	M	ナイジェリア	ナイジェリア	P.falciparum	Q.CQ.PQ	治癒	2)
	13y	F	日本	インド	P.vivax	CQ.PQ	治癒	
	14y	M	ドイツ	パプアニューギニア	P.vivax	SP	治癒	
	14y	M	ニカラグア	ニカラグア	P.vivax		治癒	
1981	18D	F	ベトナム	先天性	P.vivax	SP	治癒	a)
1982	3y	F	シンガポール	インド	P.vivax		治癒	
	9y	F	インド	インド	P.vivax		治癒	
1983	19D	F	ベトナム	輸血	P.vivax	CQ.PQ.Q.SP	治癒	b)
	5y	F	インド	インド	P.vivax	CQ.PQ	治癒	
	9y	F	インド	インド	P.vivax	CQ	治癒	
	15y	M	ベトナム	ベトナム	P.vivax	CQ.PQ	治癒	
1986	4y	M	スリランカ	スリランカ	P.vivax	CQ	治癒	
1988	5y	F	ナイジェリア	ナイジェリア	P.falciparum		治癒	
	13y	F	ドイツ	インドネシア	P.falciparum		治癒	
	13y	F	タンザニア	タンザニア	P.falciparum	SP	治癒	
1989	10y	F	日本	インドネシア	P.vivax	SP.PQ	治癒	
	11y	F	日本	(アフリカ)	P.malariae	CQ.MQ	治癒	
	13y	F	インド	インド	P.vivax	SP.PQ	治癒	
	15y	M	ベトナム	ベトナム	P.vivax	PQ	治癒	

2.7.6 個々の試験のまとめ
SAR437613 - プリマキンリン酸塩

年	年齢	性別	国籍	感染地域	マラリア種	治療薬	予後	出典
1990	1y	M	ガーナ	ガーナ	P.falciparum	SP	治癒	3)
	2y	F	日本	タンザニア	P.falciparum		治癒	
	5y	M	インド	インド	P.vivax	CQ.PQ	治癒	
	7y	F	カメルーン	カメルーン	P.falciparum	SP	再燃	
	13y	F	インド	インド	P.vivax	CQ	治癒	
1991	11M	F	日本	タイ	P.vivax	CQ.PQ	再発	
	7y	M	ナイジェリア	ナイジェリア	P.falciparum		治癒	
1992	1y	M	ナイジェリア	ナイジェリア	P.falciparum		治癒	
1993	5y	F	ガボン	ガボン	P.falciparum		治癒	
1994	4y	M	スーダン	スーダン	P.falciparum	CQ	治癒	4)
	5y	M	ガボン	ガボン	P.falciparum	MQ	治癒	
	7y	M	インド	インド	P.falciparum + P.vivax	MQ	再発 (P.vivax)	
1995	3y	F	ザイール	ザイール (コンゴ)	P.malariae	MQ	治癒	#
	3y	M	日本	ケニア	P.ovale	CQ.PQ	治癒	
	6y	M	日本	ザイール (コンゴ)	P.falciparum		治癒	
	6y	M	日本	(アフリカ)	P.falciparum	MQ	治癒	
	6y	F	日本	ケニア	P.ovale	CQ.PQ	治癒	
	8y	M	日本	タンザニア	P.falciparum	Q.H	治癒	
	8y	F	日本	コートジボアール	P.falciparum	MQ	治癒	
1997	7y	M	インド	インド	P.falciparum	A.D	治癒	
	8y	F	インド	インド	P.vivax	MQ.PQ	治癒	
	12y	M	インド	インド	P.vivax	CQ.PQ	治癒	
1998	7y	M	日本	パキスタン	P.vivax	SP.PQ	治癒	7)
1999	4y	M	日本	ナイジェリア	P.falciparum	Q.PQ	治癒	
	12y	F	日本	インドネシア	P.vivax	CQ.PQ	再発	

Q:キニン、CQ:クロロキン、PQ:プリマキン、SP:スルフォドキシニ・ピリメタミン、MQ:メフロキン、H:ハロファントリン、A:アーテスネート、D:ドキシサイクリン、#:父親の海外赴任でケニアに同伴

2.2.4.3 有効性の評価

プリマキンが投与されていた日本人小児三日熱マラリアは5例及び卵形マラリアは2例であった。これらの日本人小児三日熱マラリア5例のうち、インドネシア及びタイで感染した2例で再発が認められたが、他の三日熱マラリア3例は治癒した。また、卵形マラリア2例は再発することなく治癒した。

2.2.4.4 安全性の評価

全体で死亡例は認めなかったが、他に安全性に関する記載はなかった。

2.2.4.5 結論

著者の結論：

近年、我が国から海外への渡航者は年間 1,600 万人、海外から我が国への外国人入国者も 400 万人に達する勢いにあるといわれており、その中には当然のことながら小児も含まれる。そのような状況下では、日本国内において小児マラリアに遭遇する機会はますます増えていくであろうと思われる。日常の小児科診療における発熱性疾患の鑑別に、マラリアなどの熱帯感染症にも留意すべきであり、それらの疾患の病態、診断、治療にも精通していなければならない。

申請者の見解：

過去 20 年間の国内のアンケート調査の結果からは、日本人小児の三日熱マラリア及び卵形マラリアの症例数は、それぞれ 5 例及び 2 例と少数ではあった。小児三日熱マラリア 5 例中 2 例で再発がみられたが、他の小児三日熱マラリア 3 例並びに小児卵形マラリア 2 例では治癒が認められた。プリマキンによる三日熱マラリアの根治治療には感染地域も考慮して本剤の用法・用量を選択する必要があると考えられた。