

貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

抗マラリア剤

プリマキンリン酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

プリマキン錠15mg「サノフィ」

Primaquine Tablets 「SANOFI」

承認番号	22800AMX00403
販売開始	2016年6月

PMATeL01

Primaquine
sanofi

1. 警告

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD欠損症等の溶血性貧血のリスクの有無については、家族歴を含めて問診を行うなど十分に確認を行うこと。[2.2、8.2、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

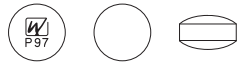

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症の患者 [1.、8.2、11.1.1 参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5、15.2.1、15.2.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1錠中)	プリマキンリン酸塩 26.34mg (プリマキンとして 15mg)
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、ポリソルベート80、三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

色調・剤形	うすい赤色のフィルムコーティング錠
外形	
直径(mm)	7.5
厚さ(mm)	4.5
重量(mg)	199
識別コード	 P97

4. 効能又は効果

三日熱マラリア及び卵形マラリア

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはプリマキンとして30mgを1日1回14日間、食後に経口投与する。

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

8. 重要な基本的注意

- 本剤の使用に際しては、マラリアの診断・治療に関して十分な知識と経験をもつ医師又はその指導の下で行うこと。

- 本剤の服用により溶血性貧血があらわれるおそれがある。溶血性貧血は投与開始後1週間以内に認められることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、ヘモグロビン値、ハプトグロビン値等の血液検査を頻回に行い、異常が認められた場合は本剤による治療継続の可否を慎重に判断すること。[1.、2.2、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 関節リウマチやエリテマトーデスなどによって顆粒球減少の傾向を呈する患者
顆粒球減少の発現が増加するおそれがある。
 - 溶血性貧血の既往あるいは家族歴のある患者及び先天性NADH・メトヘモグロビン還元酵素欠損症の患者
血液障害の発現が増加するおそれがある。[1.、8.2、10.2、11.1.1 参照]
 - 心疾患等のリスクを有する患者
QT間隔延長及び不整脈があらわれるおそれがある。[10.2、13.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者には適切な避妊を行うよう指導すること。プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている。[15.2.1、15.2.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は母体及び胎児に血管内溶血を引き起こす可能性がある。また、プリマキンには遺伝毒性の可能性があることが報告されている。ラット器官形成期投与試験で胎児に対する影響が認められたとの報告がある。[2.3、15.2.1、15.2.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦にプリマキン0.5mg/kgを投与したところ、乳汁中にプリマキンが移行すること、生後1ヶ月以上のG6PDが正常な乳児における授乳を介したプリマキンの相対投与量は授乳婦への投与量の1%未満であったことが報告されている。

9.7 小児等

本剤投与による溶血性貧血を含むリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に判断すること。4歳未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
溶血性貧血が報告されている薬剤 イブプロフェン等の解熱消炎鎮痛剤、セフェム系抗生物質製剤、メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）等 [1.、8.2.、9.1.2.、11.1.1参照]	併用により溶血性貧血の危険性が高まる可能性がある。	両剤の相加的な溶血作用によるものと考えられる。
骨髄抑制を起こすおそれのある薬剤 抗悪性腫瘍剤、骨髄抑制剤、ペニシラミン、金製剤等	併用により骨髄抑制による副作用が増強するおそれがある。	機序は不明である。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等 クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカイナムド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン等 [9.1.3参照]	QT延長を起こすおそれがある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 溶血性貧血、白血球減少、メトヘモグロビン血症（いずれも頻度不明）

溶血性貧血を示唆する徴候（尿の暗色化、ヘモグロビン値あるいは白血球数の急激な減少等）がみられた場合、又は白血球数の急激な減少が認められた場合は、本剤の使用を直ちに中止すること。[1.、2.2.、8.2.、9.1.2.、10.2参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、腹部仙痛、嘔吐、黄疸、心窩部灼熱感・苦悶、不整脈及びQT延長を含む心臓血管系の障害、中枢神経系の障害、チアノーゼ、メトヘモグロビン血症、中等度の白血球増加又は白血球減少、貧血、顆粒球減少、急性溶血性貧血などが発現することがある。[9.1.3参照]

13.2 処置

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性試験のうち、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞染色体異常試験において陽性結果が報告されている^{1~4)}。[2.3.、9.4.、9.5参照]

15.2.2 サル14日間及び28日間経口投与毒性試験で脳神経系への影響（大脳皮質における浮腫及びグリオーシス、並びに背側運動核、視索上核及び室傍核における細胞消失、細胞凝集、核濃縮等）が認められたとの報告がある^{5.6)}。

15.2.3 ラット器官形成期投与試験で母動物に強い毒性が認められる用量で胎児にも影響（内臓異常、骨格変異等）が認められたとの報告がある^{7.8)}。[2.3.、9.4.、9.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子10例にプリマキン30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す⁹⁾（外国人データ）。

健康成人にプリマキン30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

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

幾何平均（最小値-最大値）

注1) 中央値（最小値-最大値）、注2) 平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

三日熱マラリア患者7例にプリマキン15mg^{注3)}を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す¹⁰⁾（外国人データ）。

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

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

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人5例にプリマキン45mg^{注3)}を単回投与したときの経口バイオアベイラビリティは96%であった¹¹⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にプリマキン30mgを空腹時及び食直後に単回経口投与したとき、プリマキンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均は、食直後の投与により空腹時投与よりも、それぞれ26%及び14%増加した。t_{max}（中央値）は、空腹時投与で2.0時間、食事直後の投与で1.5時間であった⁹⁾（外国人データ）。

16.3 分布

血漿中のプリマキンは主にα1-酸性糖タンパク質に結合することが示唆された¹²⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

プリマキンは速やかに代謝され、主代謝物はカルボキシプリマキンである¹³⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康被験者6例にプリマキン45mg^{注3)}を単回経口投与したときの投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は1%未満であった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における体内動態

慢性腎疾患患者24例にプリマキン15mg^{注3)}を単回投与したとき、健康成人の薬物動態と比較して違いは認められなかった¹⁵⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素

プリマキンは、MAO-A、CYP1A2、2C19、2D6及び3A4により代謝され、CYP1A2を阻害する可能性が示された¹⁶⁻¹⁹⁾ (in vitro)。

16.7.2 併用薬の影響

プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響を以下に示す²⁰⁾ (外国人データ)。

プリマキンの薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

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

中央値 (最小値-最大値)

16.7.3 プリマキンの影響

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

併用薬の薬物動態パラメータに及ぼすプリマキンの影響

併用薬	例数	併用薬の用法・用量	プリマキンの用法・用量 ^{注3)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
メフロキン	8	750mg 単回	非併用	1161±120	20.0±3.8 ^{注4)}
			45mg 単回	1179±153	20.2±4.8 ^{注4)}
エチニルエストラジオール	6	エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル:	非併用	-	929±188
			45mg 単回	-	985±223
レボノルゲストレル	6	30/150µg 単回	非併用	-	22.4±6.5
			45mg 単回	-	29.7±10.3

平均値±標準偏差

注3) 国内で承認された本剤の用法及び用量は30mg 1日1回14日間である。

注4) µg·day/mL

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外用量検討試験

アテスネート (本邦未承認薬) が投与された12~60歳の三日熱マラリア患者399例を対象にプリマキンを投与し、28日間追跡した試験の結果は以下のとおりであった。有害事象の発現率は頭痛4.5% (3/66例)、めまい3.0% (2/66例)、食欲不振、悪心及び下痢が各1例 (1.5%) であった²³⁾ (外国人データ)。

用法・用量	例数	再発例 (%)
30mg/日 14日間	52	0

17.1.2 プラセボを対照薬とした海外比較試験

クロロキン (本邦未承認薬) が投与された3歳以上の三日熱マラリア患者200例にプラセボを対照として、プリマキン0.5mg/kg/日^{注)} 14日間又はプリマキン0.75mg/kg/週8週間投与^{注)} し、11ヵ月間追跡した試験の結果は以下のとおりであった²⁴⁾ (外国人データ)。

投与群	症例数	再発例数 (%)
プラセボ8週間投与群	71	22 (31.0)
プリマキン14日間投与群: 0.5mg/kg/日	55	1 (1.8)
プリマキン8週間投与群: 0.75mg/kg/週	74	4 (5.1)

注) 国内で承認された本剤の用法及び用量は、30mg 1日1回14日間である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

作用機序については十分な説明がなされていないが、主に、休眠体原虫に対するミトコンドリア電子伝達系阻害²⁵⁾、活性酸素による酸化的損傷²⁶⁾ によるものと推察されている。

18.2 薬理作用

18.2.1 カニクイザルの培養肝細胞に*P.cynomolgi*^{注)} を感染させたモデルにおいて、肝細胞内の休眠体原虫に対するプリマキンの殺作用が認められた (IC₅₀=0.80µmol/L)²⁷⁾。

18.2.2 アカゲザルの培養肝細胞に*P.cynomolgi*^{注)} を感染させたモデルにおいて、10µmol/Lのプリマキン処理で肝細胞内の休眠体原虫数が対照群の10%程度に減少した²⁸⁾。

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: プリマキンリン酸塩 (Primaquine Phosphate)

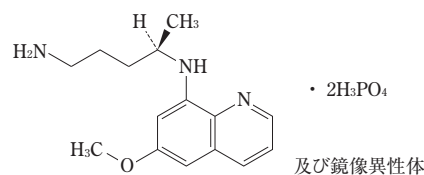
化学名: (4*RS*)-*N*¹-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate

分子式: C₁₅H₂₁N₃O·2H₃PO₄

分子量: 455.34

性状: 本品はだいたい色~赤色の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、エタノールにほとんど溶けない。

化学構造式:



融点: 197~198°C

分配係数: 2.1~3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14錠 [ボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) Ono T, et al.: *Mutat Res.* 1994;325(1):7-10
- 2) Chatterjee T, et al.: *Mutagenesis.* 1998;13(6):619-24
- 3) Shubber E K, et al.: *Cell Biol Toxicol.* 1986;2(3):379-99
- 4) Marrs T C, et al.: *Toxicol Lett.* 1987;36(3):281-7
- 5) Lee C C, et al.: *Bull World Health Organ.* 1981;59(3):439-48
- 6) Schmidt I G, et al.: *J Neuropathol Exp Neurol.* 1951;10(3):231-56
- 7) Trutter J A, et al.: *The Toxicologist.* 1983;3(1):65
- 8) Beveridge E, et al.: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(1):43-51
- 9) Cuong B T, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(6):682-9
- 10) Bhatia S C, et al.: *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31(2):205-10
- 11) Mihaly G W, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19(6):745-50
- 12) Zsila F, et al.: *Bioorg Med Chem.* 2008;16(7):3759-72
- 13) Mihaly G W, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17(4):441-6
- 14) Fletcher K A, et al.: *Bull World Health Organ.* 1981;59(3):407-12
- 15) Kulkarni S P, et al.: *Indian J Pharmacol.* 2013;45(4):330-3
- 16) Pybus B S, et al.: *Malar J.* 2012;11:259
- 17) Li X Q, et al.: *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(5-6):429-42
- 18) Jin X, et al.: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39(2):139-46
- 19) Bapiro T E, et al.: *Drug Metab Dispos.* 2001;29(1):30-5
- 20) Edwards G, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35(2):193-8
- 21) Karbwang J, et al.: *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(5):559-60
- 22) Back D J, et al.: *Contraception.* 1984;30(3):289-95
- 23) Krudsood S, et al.: *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(5):736-40
- 24) Leslie T, et al.: *PLoS One.* 2008;3(8):e2861

- 25) Lanners H N : Parasitol Res. 1991;77(6):478-81
- 26) Beutler E, et al. : Am J Trop Med Hyg. 2007;77(4):779-89
- 27) Dembele L, et al. : PLoS One. 2011;6(3):e18162
- 28) Voorberg-van der Wel A, et al. : PLoS One. 2013;8(1):e54888

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号