

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本熱帯医学会、日本感染症教育研究会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2位 (全 2 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	リン酸プリマキン(Primaquine Phosphate)
	販売名	Primaquine (Primacine)
	会社名	Sanofi-aventis or Dubin PLC, (Boucher & Muir)
	国内関連学会	1. 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) (選定理由) 1980年以降、研究目的でプリマキンの臨床使用実績を豊富に持ち合わせているため 2. 日本感染症学会 (選定理由) 感染症専門医制度を有し、マラリア診療の実務にあたる医師が多く所属している。 3. 日本感染症教育研究会 (選定理由) 日本の感染症診療の質向上に取り組んでいる団体である。
未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	

要望内容	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>【未承認薬申請の適応微生物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・三日熱マラリア ・卵形マラリア <p>【未承認薬申請の適応疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫（休眠体：ヒプノゾイト）を殺滅する根治療法（再発予防）。
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>【未承認薬使用申請の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常、プリマキン塩基 0.25mg/kg(最大 15mg)を1日1回、14日間服用する（標準療法）。
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>パプアニューギニアなどのオセアニア地域、インドネシアなどの東南アジア地域における三日熱マラリアでは、プリマキンへの抵抗性が多く認められるため、0.5mg/kg(最大 30mg)を1日1回、14日間の服用が勧められる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・標準療法で再発を繰り返す例では、プリマキン塩基 0.5mg/kg(最大 30mg)を1日1回、14日間服用が勧められる。 ・G6PD欠損症の者に使用する場合には、病態から使用適応を検討し、使用する場合には溶血などの副反応に十分に注意しながらプリマキン塩基 0.5-0.75mg/kg(最大 30mg)を1週1回、8週間服用する。 <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) <p>WHOのWORLD MALARIA REPORT 2010によれば、2009年には世界で2億2500万人がマラリアに罹患して、78万1千人が死亡したとされる。適応疾患となる三日熱マラリアはマラリア原虫感染全体の40%を占めるとされ、熱帯熱マラリアと比較すると致死率は低いものの、重症症例や死亡症例も数多く報告されている(Am J Trop Med</p>	

<p>について記載する。)</p>	<p>Hyg. 2007;77(5):984.)。三日熱マラリア・卵形マラリアの根治療法を行わなかった場合の再発率は、地域によって異なるが東南アジアで 50-60%、インドネシアで 30%、インド亜大陸で 15-20%とされる (Guidelines for the treatment of malaria, second edition; WHO, 2010)。1 ヶ月から 1 年程度の期間を経て再発することが多く、疾患の特殊性から本邦では診断や治療が遅れ、重症化することも考えられる。</p> <p>また実際に日本の小児における輸入マラリア症例は 1992 年から 2002 年にかけて 45 例報告されており、そのうち三日熱マラリアが 19 例、卵形マラリアを 5 例認めている (Emerg Infect Dis. 2007;211(2):99-113)。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>【日本での使用状況】</p> <p>プリマキンは、三日熱マラリア・卵形マラリア感染者の再発予防(根治療法)に必要な薬剤であるが、国内では未承認薬であり、代替療法も存在しない。本法では、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)を通じて、全国に 25 ヶ所ある薬剤使用機関で研究目的に使用することができるが、一般の医療機関では同薬剤を使用できず、研究目的での使用であるため副反応が生じた場合にも医薬品副作用被害救済制度の対象とならない。(2011 年 8 月現在、「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、ホームページより)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="391 1921 1386 2020"> <tr> <td colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td>Primaquine phosphate®</td> </tr> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)			米国	販売名(企業名)	Primaquine phosphate®
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)							
米国	販売名(企業名)	Primaquine phosphate®					

の承認内容を記載する。)			(sanofi-aventis U.S. LLC)	
		効能・効果	三日熱マラリアの再発予防（根治療法）	
		用法・用量	小児の容量調節に関する記載なし。 成人ではプリマキン塩基 15mg を 1 日 1 回経口で 14 日間内服する	
		備考	関節リウマチ、SLE 等の顆粒球減少傾向にある病態での使用は禁忌 溶血や骨髄抑制のリスクがある薬剤との併用は禁忌 毒性が問題になるためキナクリンとの併用は禁忌 1944 年に人での使用を開始、1952 年に米国 FDA にて承認された	
	英国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	必要に応じて患者個々が Durbin PLC, IDIS から入手は可能	
	独国	販売名（企業名）	確実な情報を入手できず	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	確実な情報を入手できず	
		効能・効果		
		用法・用量		
備考				
加国	販売名（企業名）	Primaquine phosphate® (sanofi-aventis Canada Inc)		
	効能・効果	三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防（根治療法）		
	用法・用量	小児ではプリマキン塩基 0.39mg/kg (最大 15mg) を 1 日 1 回、14 日間使用する		
	備考	プリマキンに過敏性がある患者への使用は禁忌 関節リウマチ、SLE 等の顆粒球減少傾向にある病態での使用は禁忌 溶血や骨髄抑制のリスクがある薬剤と		

			<p>の併用は禁忌 毒性が問題になるためキナクリンとの併用は禁忌 三日熱マラリアの根治治療では、高用量もしくは長期の治療が必要になることがある 食後に内服することで、プリマキン内服による腹痛を軽減できる</p>
	<p>豪国</p>	<p>販売名(企業名)</p>	<p>Primacin® (Boucher & Muir)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防(根治療法) 熱帯熱マラリアの治療で、無性原虫が消失した後も生殖母体が長期間残存し、感染源としての問題がある場合の治療</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>小児ではプリマキン塩基 0.3mg/kg(最大15mg)を1日1回、14日間使用する</p>
		<p>備考</p>	<p>プリマキンにアレルギーがある人には禁忌 妊婦、母乳栄養を行っている人は主治医に相談が必要 G6PD欠損症の人は主治医に相談が必要 重篤な関節リウマチ、SLEに罹患している人は主治医に相談が必要 グルテンにアレルギーがある人は主治医に相談が必要</p>
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p>		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<p>Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians) (CDC, April 2011) CDC: Centers for Disease Control and Prevention</p>
		<p>効能・効果(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>三日熱マラリア、卵形マラリア感染のヒブノゾイトによる再発予防(根治療法)</u></p>

		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> <p>小児では成人容量を超えないように、体重で容量を調整して同様の方法で使用するとの記載があるが、具体的な容量調節に関する記載はなし。 成人ではプリマキン塩基 30mg を 1 日 1 回経口で 14 日間内服する。 G6PD 欠損症では溶血性貧血の原因となるため、使用前に検査を行う。 G6PD 欠損症に対する代替治療として、成人ではプリマキン塩基 45mg を 1 週間 1 回経口で 8 週間内服治療が考慮されるが、専門家によって行われるべき。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>記載なし</p>
		<p>備考</p> <p>妊婦には使用禁忌。</p>
英国	<p>ガイドライン名</p>	<p>UK malaria treatment guidelines (HPA, Journal of Infection 2007;57:111-21) HPA: Health Protection Agency</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>三日熱マラリア、卵形マラリア感染のヒブノゾイトによる再発予防 (根治療法)</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>三日熱マラリアに対して、小児ではプリマキン塩基 0.5mg/kg(最大 30mg)を 1 日 1 回経口で 14 日間内服する^{1,2,3,4}。 卵形マラリアに対して、小児ではプリマキン塩基 0.25mg/kg(最大 15mg)を 1 日 1 回経口で 14 日間内服する。 軽度の G6PD 欠損症がある場合には、三日熱マラリアと卵形マラリアに対して、小児ではプリマキン塩基 0.5-0.75mg/kg の容量(最大 30mg)を 1 週間に 1 回経口で 8 週間内服する^{5,6}。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1. Ehrman FC, Ellis JM, Young MD. Plasmodium vivax Chesson strain. Science 1945;101:377. 2. Doherty JF, Day JH, Warhurst DC, Chiodini PL. Treatment of Plasmodium</p>

		<p>vivax malaria e time for a change? Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91(1):76.</p> <p>3. 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. Lancet1995;346:1190-3.</p> <p>4. 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):402-15.</p> <p>5. Alving AS, Johnson CF, Tarlov AV, Brewer GJ, Kellermeyer RW, Carson PE. Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its activity against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of Plasmodium vivax. Bull World Health Organ 1960;22:621-31.</p> <p>6. Bruce-Chwatt LJ. Chemotherapy of malaria. 2nd ed. Geneva: WHO; 1986. WHO Monograph series No. 27, p. 61-5.</p>	
		備考	
	独国	ガイドライン名	入手できず
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論	

		文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	入手できず
		効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	加国		ガイドライ ン名
		効能・効果 (または効 能・効果に 関連のある 記載箇所)	<u>海外で三日熱マラリア、卵形マラリアに罹 患した旅行者の渡航後の根治療法¹ (再発 予防)</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に 関連のある 記載箇所)	特に東南アジアで感染した三日熱マラリ ア、卵形マラリアに対して塩酸プリマキン 0.5mg/day(最大 30mg)を1日1回、2週間 内服する ^{2,3,4} 。 軽度の G6PD 欠損症患者には、0.8mg/kg 未 満(最大 45mg)を1週間に1回、8週間に内服 する。
		ガイドライ ンの根拠論 文	1. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J

		<p>Trop Med Hyg 2006;75(3):402-15.</p> <p>2. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.</p> <p>3. Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, Rowland M. A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of plasmodium vivax in northwest frontier province, Pakistan. PLoS ONE. 2008 Aug 6;3(8):e2861.</p> <p>4. Smoak BL, DeFraitess RF, Magill AJ, Kain KC, Wellde BT. Plasmodium vivax infections in U.S. army troops: failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. Am J Trop Med Hyg 1997;56(2):231-4.</p>
	備考	<p>プリマキンを使用する場合には、溶血の原因となることから前もって G6PD 欠損の有無を検査する</p> <p>妊婦でのプリマキン内服は禁忌⁸</p>
豪州	ガイドライン名	<p>Department of health and community services: Malaria guidelines for health professionals in the northern territory 5th edition. April 2007</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>三日熱マラリア、卵形マラリア感染のヒブノゾイトによる再発予防 (根治療法)</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>三日熱マラリアに対して、小児ではプリマキン塩基 0.5mg/kg(最大 30mg)を 1 日 1 回経口で 14 日間、食事と共に内服する。嘔気が出現した場合には、プリマキン塩基 0.25mg/kg(最大 15mg)を 1 日 2 回経口で 14 日間、食事と共に内服する。</p> <p>卵形マラリアに対しては、プリマキン塩基</p>

		0.25mg/kg(最大15mg)を1日1回経口で14日間内服する。
	ガイドラインの根拠論文	記載なし
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed、医学中央雑誌の検索機能を用いてオンライン上でプリマキンに関する検索を実施、既存の各国ガイドライン、国際標準とみなされている成書の記載とその根拠となる論文を選定して記載する。

<海外における臨床試験等>

1) プリマキン塩基1日15mg、14日間の根治治療の有用性

- Gogtay NJ, et al. Efficacies of 5- and 14-day primaquine regimens in the prevention of relapses in Plasmodium vivax infections. Ann Trop Med Parasitol. 1999 Dec;93(8):809-12.
- Rowland M, et al. Randomized controlled trials of 5- and 14-days primaquine therapy against relapses of vivax malaria in an Afghan refugee settlement in Pakistan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999 Nov-Dec;93(6):641-3.
- Buchachart K, 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 Dec;32(4):720-6.

1) 東南アジアでの三日熱マラリアの根治治療に関して、高用量プリマキン塩基1日30mg、14日間の有用性

- 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):402-15.
- Krudsood S, et al. High-dose primaquine regimens against relapse of Plasmodium vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2008 May;78(5):736-40.

<日本における臨床試験等>

1) 検索にて本邦における無作為化比較試験を見つけられず

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) プリマキンによる根治治療14日間の治療成績（メタ・アナリシス）
三日熱マラリアの再発を予防するため、プリマキン5日間使用と比較してプリ

マキン 14 日間使用がより効果的であり、WHO の推奨に従い 14 日間の治療を行うべきであると記載されている

Galappaththy GN, et al. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1):CD004389.

2) プリマキン根治治療、1 日 15mg、14 日間 (総説)

プリマキンはマラリアの再発を予防できる唯一の薬剤であり、妊娠・G6PD 欠損症のない場合にはプリマキン 15mg を 14 日間使用することを推奨している

Baird JK, et al. Primaquine therapy for malaria. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1336

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) J. E. B. Gerald L. Mandell, Raphael Dolin, Eds., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone. 2009 (感染症学の世界標準的な教科書)

P3452 三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防 (根治治療) に対して、成人ではプリマキン塩基 1 日 30mg を 14 日間、小児ではプリマキン塩基 1 日 0.5mg/kg (最大 30mg) を 14 日間内服する。G6PD 欠損症、妊婦ではプリマキンは使用しない。

2) Gordon C. Cook and Alimuddin I. Zumla Eds., Manson's Tropical Diseases, 22nd ed. Saunders Ltd. 2008 (熱帯医学の世界標準的な教科書)

P1256 三日熱マラリア・卵形マラリアの再発予防 (根治治療) に対して、プリマキン塩基 1 日 0.25-0.5mg/kg (成人容量 15-30mg) を 14 日間内服する。G6PD 欠損に関する検査ができない環境も多く、その場合の使用方法は確立していない。溶血が起これば直ちにプリマキンの使用を中止する。

<日本における教科書等>

1) 吉田眞一, 柳雄介, 吉開泰信編集. 改定 33 版 戸田新細菌学, 南山堂書店. (日本における細菌学の代表的な教科書)

三日熱マラリア、卵形マラリアのヒプノゾイト形成には、プリマキン 1 日 0.25mg/kg 1 分服で、14 日連用する。プリマキンはグルコース 6 リン酸脱水素酵素の欠損症例では溶血を起こすので禁忌である。(p330)

2) 小川聡総編集. 改定第 7 版 内科学書, 中山書店. (日本における内科学の代表的な教科書)

三日熱、卵形マラリアには再発を予防するため、急性期の治療終了後プリマキン錠 (15mg) を 1 日 1 錠、14 日間服用する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria

second edition 2010 (世界保健機関によるマラリア治療のガイドライン)
通常の成人ではプリマキン塩基 15mg (0.25mg/kg) を 14 日間内服、インドネシアなどの東南アジア、オセアニアでは高用量のプリマキン塩基 30mg (0.5mg/kg) を用いる。

軽度の G6PD 欠損症ではプリマキン塩基 0.75mg/kg を 1 週間毎に内服、8 週間継続する。重症の G6PD 欠損症では使用しない。

<日本におけるガイドライン等>

1) ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「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、寄生虫症薬物治療の手引き 改定第 7.0 版 2010 年

大人：プリマキン塩基として 15～30 mg 塩基/日、分 1、14 日間

G6PD 活性がボーダーラインの場合、プリマキン塩基 45mg 週 1 回、8 週間の投与が CDC ガイドラインでは勧められている。

禁忌：G6PD 欠損症、妊婦、関節リウマチ活動期、全身性エリテマトーデス
パプアニューギニア、インドネシアなどの東南アジアにおける三日熱マラリアでは、プリマキン抵抗性が多く、30 mg/日が勧められる。遺伝的 G6PD 欠損症では、プリマキン投与により重篤な溶血性貧血が生じる。伴性劣性遺伝し日本人では極めて稀であるが、アフリカや東南アジア出身者ではその頻度が高く注意が必要である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 日本におけるマラリアの約 60%が三日熱マラリアである
標準的な根治療法であるプリマキン 15mg/日 14 日間の治療後に再発する症例が、パプアニューギニア、インドネシア、タイで散見されるため、再発例では 30mg/日 7 日間、15mg/日 14 日間の標準療法を 1 ヶ月間隔で 2 回、15mg/日 21 日間、いずれかの治療法が考慮される。

Kimura M, et al. A study of relapsed cases of vivax malaria after the standard primaquine therapy. Kansenshogaku Zasshi. 1996;70(10):1086-91.

2) 1987 年から 1995 年における都立病院での治療経験では、三日熱マラリアが 13 例、卵形マラリアが 3 例、熱帯熱マラリアと卵形マラリアの重複感染が 1 例を認め、いずれもプリマキンを含む抗マラリア薬を用いて治療が行われた。
Ohnishi K, et al. Malaria-eight years of experience in a Tokyo metropolitan hospital. Intern Med. 1996;35(2):111-4

3) 1992 年から 2001 年にかけて東京大学医科学研究所を中心とした熱帯病治療薬研究班にて、三日熱マラリア 55 例、卵形マラリア 14 例、熱帯熱マラリア

と三日熱マラリアの重複感染 1 例の治療に当たった。36 例に対してプリマキンによる根治療法が行われたが、8 例で再発症例を認めた。再発を認めた症例の推定感染地域はパプアニューギニアを含む症例が 5 例と多く、その他の渡航地はマレーシア、インドネシア、ソロモン諸島、フィリピン、バヌアツであった。Miura T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2005;73(3):599-603

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 三日熱マラリア、及び卵形マラリア感染治療後、肝細胞に潜伏する休眠原虫（ヒプノゾイト）による再発を予防する（根治療法）ためには、プリマキンの使用がエビデンスのある唯一の治療方法であり、代替療法はない。またマラリア治療について記載のある WHO 及び各国のガイドライン、または教科書において標準的にプリマキン 1 日 15mg を 14 日間内服する根治療法が推奨されている

<要望用法・用量について>

1) 東南アジアやオセアニアにおいてプリマキン耐性のマラリア原虫を認めることから、プリマキン塩基を一律 1 日 30mg 使用することを推奨したガイドラインも散見される。一方で、各国の薬剤添付文書ではプリマキン塩基を 1 日 15mg 使用する方法が標準的治療とされ、熱帯病治療薬研究班でも同様の治療による臨床情報が蓄積されてきた。このような背景から、本邦ではプリマキン塩基 1 日 15mg の使用を基本とし、感染推定地域や感染マラリア原虫の種類によって適宜増量することが望ましいと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 上記のように三日熱マラリア、及び卵形マラリア感染の再発予防に必要となるプリマキンは、本邦では研究目的に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」班を通じて全国 25 ヶ所の医療機関のみで使用が可能な状況であるが、研究を目的とした利用であり、同薬剤による副反応が生じた場合には医薬品副作用被害救済制度の対象とならない問題点がある。また上記、25 ヶ所の医療機関は都市部に偏在する傾向があり、必要な治療へのアクセスが困難である地域を認める。このように世界標準的な治療であり、代替治療法のない薬剤が、臨床目的で入手できない本邦の現状は改善されるべきであり、プリマキンの承認を希望する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) プリマキンによる三日熱マラリア及び卵形マラリアの再発予防（根治療法）

は代替治療が存在せず、世界標準的な治療方法が確立しているため、同治療方法による本邦での治療成績及び副反応について調査が必要であると考えられる。

本邦では 1980 年に発足した厚生省研究事業「熱帯病の薬物治療法に関する研究」班が前身となる「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」班が、本邦における臨床治療に関する情報を保有していることから、後ろ向きに現在までの治療成績をまとめる方法が考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1)