

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

## 抗マラリア剤

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

メフロキン塩酸塩錠

## メファキン「ヒサミツ」錠275

MEPHAQUIN HISAMITSU Tablets 275

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中にメフロキン塩酸塩 275mg を含有する。
一般名	和名 : メフロキン塩酸塩 洋名 : Mefloquine hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸入承認年月日 : 2001年4月4日 薬価基準収載年月日 : 2005年4月1日 健保など一部限定（治療）適用 （予防目的使用の場合は適用不可） 発売年月日 : 2001年10月29日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 久光製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2023年12月作成のメファキン「ヒサミツ」錠275の添付文書の記載に基づき改訂した。

## I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力の下、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、**Drug Safety Update**（医薬品安全対策情報）などにより薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	4)患者・病態別試験	12
I-1 開発の経緯	1	(5)治療的使用	12
I-2 製品の特徴及び有用性	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12
II. 名称に関する項目	3	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	12
II-1 販売名	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(1)和名	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(2)洋名	3	VI-2 薬理作用	13
(3)名称の由来	3	(1)作用部位・作用機序	13
II-2 一般名	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	14
(1)和名(命名法)	3	VII. 薬物動態に関する項目	17
(2)洋名(命名法)	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	17
II-3 構造式又は示性式	3	(1)治療上有効な血中濃度	17
II-4 分子式及び分子量	3	(2)最高血中濃度到達時間	17
II-5 化学名(命名法)	3	(3)通常用量での血中濃度	17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	18
II-7 CAS登録番号	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	19
III. 有効成分に関する項目	4	(1)吸収速度定数	19
III-1 有効成分の規制区分	4	(2)バイオアベイラビリティ	19
III-2 物理化学的性質	4	(3)消失速度定数	19
(1)外観・性状	4	(4)クリアランス	19
(2)溶解性	4	(5)分布容積	19
(3)吸湿性	4	(6)血漿蛋白結合率	19
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII-3 吸収	20
(5)酸塩基解離定数	4	VII-4 分布	20
(6)分配係数	4	(1)血液-脳関門通過性	20
(7)その他の主な示性値	5	(2)胎児への移行性	20
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3)乳汁中への移行性	20
III-4 有効成分の確認試験法	5	(4)髄液への移行性	20
III-5 有効成分の定量法	6	(5)その他の組織への移行性	21
IV. 製剤に関する項目	7	VII-5 代謝	21
IV-1 剤形	7	(1)代謝部位及び代謝経路	21
(1)剤形の区別、及び性状	7	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	21
(2)製剤の物性	7	(3)初回通過効果の有無及びその割合	22
(3)識別コード	7	(4)代謝物の活性の有無及び比率	22
IV-2 製剤の組成	7	VII-6 排泄	22
(1)有効成分(活性成分)の含量	7	(1)排泄部位	22
(2)添加物	7	(2)排泄率	22
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	7	(3)排泄速度	22
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	8	VII-7 透析等による除去率	22
IV-5 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1)腹膜透析	22
IV-6 製剤中の有効成分の定量法	8	(2)血液透析	22
IV-7 容器の材質	9	(3)直接血液灌流	22
V. 治療に関する項目	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
V-1 効能又は効果	10	VIII-1 警告内容とその理由	23
V-2 用法及び用量	10	VIII-2 禁忌内容とその理由	23
V-3 臨床成績	11	VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
(1)臨床効果	11	VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
(2)臨床薬理試験: 忍容性試験	11	VIII-5 重要な基本的注意とその理由	24
(3)探索的試験: 用量反応探索試験	12	VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	25
(4)検証的試験	12	(1)合併症・既往歴等のある患者	25
1)無作為化平行用量反応試験	12	(2)腎機能障害患者	25
2)比較試験	12	(3)肝機能障害患者	25
3)安全性試験	12		

	(4)生殖能を有する者	25
	(5)妊婦	25
	(6)授乳婦	25
	(7)小児等	26
	(8)高齢者	26
VIII-7	相互作用	26
	(1)併用禁忌とその理由	27
	(2)併用注意とその理由	27
VIII-8	副作用	29
	(1)重大な副作用と初期症状	29
	(2)その他の副作用	30
	◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覽	31
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	32
VIII-10	過量投与	32
VIII-11	適用上の注意	33
VIII-12	その他の注意	33
	(1)臨床使用に基づく情報	33
	(2)非臨床試験に基づく情報	33
IX.	非臨床試験に関する項目	34
IX-1	一般薬理	34
IX-2	毒性	35
	(1)単回投与毒性試験	35
	(2)反復投与毒性試験	35
	(3)生殖発生毒性試験	36
	(4)その他の特殊毒性	37
X.	取扱い上の注意等に関する項目	39
X-1	有効期間又は使用期限	39
X-2	貯法・保存条件	39
X-3	薬剤取扱い上の注意点	39
X-4	承認条件	39
X-5	包装	39
X-6	同一成分・同効薬	39
X-7	国際誕生年月日	39
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	39
X-9	薬価基準収載年月日	39
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年 月日及びその内容	39
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	39
X-12	再審査期間	39
X-13	長期投与の可否	39
X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	39
X-15	保険給付上の注意	39
X I.	文献	40
X I-1	引用文献	40
X I-2	その他の参考文献	41
X I-3	文献請求先	41
X II.	参考資料	42
X II-1	主な外国での発売状況	42
X III.	備考	43

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

マラリアには熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア及び卵形マラリアの4種類があり、特有の熱発作、貧血、脾腫を三大主徴とする<sup>1-4)</sup>。寄生虫の中で単細胞からなる原虫類に分類される *Plasmodium falciparum*、*P. vivax*、*P. malariae*、*P. ovale* の感染によりそれぞれ発症する。これらの原虫は熱帯、亜熱帯のアジア、アフリカ、中南米に広く分布している雌のハマダラカ (*Anopheles* 属) により伝播される。

世界保健機関 (WHO) <sup>5)</sup> では毎年3~5億人が新たに感染し、150~270万人が死亡していると推定しており、世界で最も被害が大きい感染症である。4種類のマラリアのうち、熱帯熱マラリアが最も重症であり、発熱後5日以内に適切な治療を開始しないと致命的となる。国内のマラリアは根絶され、ハマダラカを介する伝播は1960年以降消滅しているが、海外との交流が盛んになるに伴い、年間100例を超える輸入マラリアの発生がみられ、臨床経過が悪性の熱帯熱マラリアによる死亡例が毎年のごとく発生している<sup>6,7)</sup>。

本剤開発当時、本邦では抗マラリア薬として、キニーネとスルファドキシシン・ピリメタミンのみが市販されていた。スルファドキシシン・ピリメタミンは、サルファ剤又はピリメタミンに対してアレルギーを有する患者にはその使用が制限され、また、一部流行地では両薬剤に対する耐性の増加も報告されている<sup>8-13)</sup>。

このように既承認薬のみでは十分な治療ができない状況が生じており、メフロキン塩酸塩製剤に対する社会的要求は高まっていると考えられた。

メフロキン塩酸塩は、第二次世界大戦中の米国陸軍マラリア研究計画を基に、ベトナム戦争中に行われた多剤耐性熱帯熱マラリア原虫に有効な化合物の開発研究において、1971年米国Walter Reed陸軍医学研究所により合成されたキノリンメタノール誘導体である<sup>14)</sup>。

本薬は、UNDP/世界銀行/WHOの「熱帯病研究・教育特別プログラム」(TDR)及びF. Hoffmann-La Roche社(スイス)の協力を得て、Walter Reed陸軍医学研究所により開発が行われ、臨床試験において多剤耐性熱帯熱マラリアに有効であることが示された<sup>15-19)</sup>。

スイスのMepha(メファ)社は、市販のメフロキン塩酸塩錠剤でみられたピーク効果を避け副作用軽減のために錠剤からの放出を遅くすること及びマラリア患者が市販の錠剤(裸錠)服用時に嘔吐することがあることから、メフロキン塩酸塩の苦みにそれぞれ着目し、1982~1983年に圧縮錠剤コアをフィルムコーティングした錠剤を開発した<sup>20,21)</sup>。マラリアの高熱患者では苦みを強く感じるため、服薬を拒否したり、嘔吐しやすいと思われ、また、服薬直後に嘔吐した場合、吸収が不十分となり、治療に失敗することが考えられる。

1984年にミャンマーにて臨床試験が開始され、その後、東南アジア、アフリカ、南アメリカにおいて臨床試験が実施された。また、1987年には米国FDAに対し希少疾病用医薬品として申請が行われた(メファキン、指定日1987年7月22日)<sup>22)</sup>。

エスエス製薬\*株式会社は、本剤(DM01)の有効性、安全性、更に血中濃度のピークが抑えられ、苦みがマスクングされた製剤であることに注目して検討した結果、本邦においても必要不可欠な医薬品であると判断し、希少疾病用医薬品として指定申請を行い、平成6年(1994年)7月1日付でその指定を受けた。

なお、メフロキン塩酸塩製剤(メファキン、ラリアム)はWHOによりマラリアの予防及び治療のための必須薬剤(Essential drugs)に指定されている<sup>23-24)</sup>。

※ 久光製薬(株)は平成17年4月1日のエスエス製薬(株)医療用医薬品事業統合により、本剤を承継した。

## I-2. 製品の特徴及び有用性

- 日本の抗マラリア薬ではじめて予防を用法として有している。  
(但し、予防目的に使用する際は保険適用不可)。
- メフロキン塩酸塩製剤はWHOによりマラリアの予防及び治療のために必須薬剤 (Essential drugs) に指定されている。
- メフロキン塩酸塩特有の苦み等を製剤学的に改善し、服用しやすくした。
- 一般臨床試験において、熱帯熱マラリア患者に対する効果は、*in vivo* 感受性試験でS (治癒) が83% (5/6例) だった。  
また、三日熱マラリア患者に対してはS が100% (8/8例) だった。
- 一般臨床試験における14例のうち副作用は6例 (42.9%) にみられ、その内訳は嘔気2件、腹部膨満1件、胃部不快感1件、めまい1件、ふらつき1件、頭痛1件、蕁麻疹1件であった。  
また、臨床検査値異常変動が14例中9例 (64.3%) にみられ、主な内訳はAST (GOT) 上昇6件、ALT (GPT) 上昇6件、CK (CPK) 上昇4件、TTT上昇4件、ZTT上昇3件、好酸球上昇3件等であった。
- 外国における熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中、主な副作用として、めまい97件 (18.5%)、頭痛39件 (7.5%)、嘔気・嘔吐18件 (3.4%)、腹痛17件 (3.3%)、嘔気16件 (3.1%)、嘔吐9件 (1.7%) 等がみられた。(承認時)
- 治療症例における製造販売後調査の安全性評価対象症例88例中、副作用が報告されたのは31例 (35.2%) 66件であった。  
発現した主な副作用は、浮動性めまいが15件 (17.0%)、悪心が11件 (12.5%)、嘔吐が9件(10.2%)等であった。  
また、予防症例における製造販売後調査の安全性評価対象症例2,441例中、副作用が報告されたのは603例 (24.7%) 1,337件であった。  
発現した主な副作用は、浮動性めまい283件 (11.6%)、倦怠感96件 (3.9%)、下痢87件 (3.6%)、不眠症86件 (3.5%)、悪心82件 (3.4%) 等であった。(再審査終了時)

## Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1.	販売名	
	(1) 和名	メファキン「ヒサミツ」錠 275
	(2) 洋名	MEPHAQUIN HISAMITSU TABLETS 275
	(3) 名称の由来	特になし
Ⅱ-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	メフロキン塩酸塩 (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Mefloquine hydrochloride (JAN) Mefloquine (INN ; r-INN List 15, WHO Chronicle Vol.29, No.10 (1975))
Ⅱ-3.	構造式又は示性式	<p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>
Ⅱ-4.	分子式及び分子量	分子式 : $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$ 分子量 : 414.77
Ⅱ-5.	化学名 (命名法)	(1RS) [- 2,8-Bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl] [(2SR)-piperidin-2-yl]methanol monohydrochloride (JAN)  DL-erythro- $\alpha$ -2-piperidyl-2,8-bis (trifluoromethyl)-4-quinolinemethanol (INN)
Ⅱ-6.	慣用名、別名、略号、 記号番号	治験番号 : DM01
Ⅱ-7.	CAS登録番号	51773-92-3

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末でにおいはない。

(2) 溶解性

溶解性	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒 (最大量) (mL)	溶解性の表現
メタノール	5.0	溶けやすい
エタノール (95)	14	やや溶けやすい
酢酸 (100)	90	やや溶けにくい
アセトニトリル	320	溶けにくい
水	570	溶けにくい
無水酢酸	660	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 (溶けない)	ほとんど溶けない

#### pH による影響

pH	溶解度
2.1	4.7
3.4	4.7
4.3	3.7
5.3	2.0
6.3	1.0
7.3	0.5
8.5	0.3
9.2	0.2
10.7	0.02
11.3	0.01
12.0	0.01

(mg/mL)

※Britton-Robinson 緩衝液に対する溶解度

(3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により検討した結果、4週間後、相対湿度75%以上でわずかに吸湿による重量の増加を認めた。相対湿度64%以下において吸湿性はほとんど認められなかった。

	相対湿度								
	0	11	22	33	53	64	75	84	97
重量変動 (%)	-0.06	-0.05	-0.02	-0.03	0.00	+0.01	+0.26	+0.33	+0.42

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約260℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 8.8

(6) 分配係数

pH2~12のBritton-Robinson 緩衝液を用い、メフロキン塩酸塩の1-オクタノール/水系の分配係数を求めた結果、メフロキンはいずれのpHにおいても1-オクタノール層に多く分配され、pH6以上ではほとんどが1-オクタノール層に分配された。

(7) その他の主な示性値

pH：メフロキン塩酸塩 0.1g を水 10mL に懸濁した液の pH は約 5.5 であった。

III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

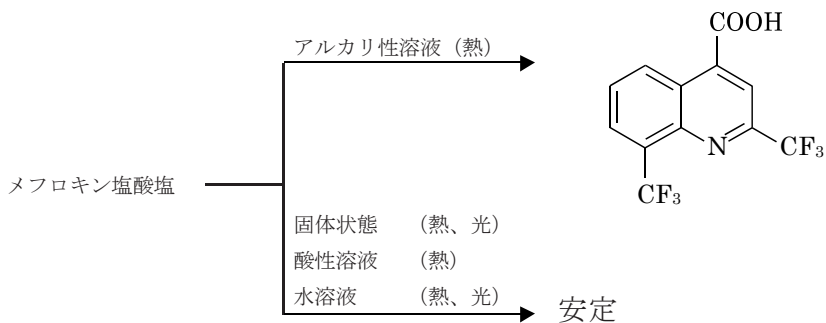
各種条件下における安定性

試験	保存温度、湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	試験結果	
苛酷試験	温度	60℃	暗所	ガラス容器、気密	1、2、3 ヶ月	1. 性状 2. 吸湿性 3. 分解物の検索 4. 成分含量	大きな変化は見られず安定であった
	湿度	25℃・93%RH	直射日光を避けた室内	ガラス容器、開放	1、2、3 ヶ月		3 ヶ月保存でわずかに吸湿した。
	光	室温	蛍光灯下 (1000ルクス)	シャーレ	1、2、3 ヶ月		大きな変化は見られず安定であった。
長期保存試験	25℃	暗所	ガラス容器、密閉	3、6、9、12、18、24、30、36、42 ヶ月	1. 性状 2. 確認試験 3. 純度試験 4. 乾燥減量 5. 強熱残分 6. 成分含量	大きな変化は見られず安定であった。	

(強制分解生成物)

メフロキン塩酸塩は固体、水（中性）溶液及び酸性溶液中では熱及び光に対して安定であった。しかし、アルカリ性溶液中では熱に対して不安定であり、分解物MMQ が推定された。他にも複数の分解物が認められたが、微量であり、単離・同定には至らなかった。

2,8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリンカルボン酸 (MMQ) 及び構造不明成分



III-4. 有効成分の確認試験法

- ① 本品2mgを硫酸1mLに溶かした液に紫外線（主波長365nm）を照射するとき、液は青色の蛍光を発する。
- ② 本品のメタノール溶液（1→25000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- ③ 本品を105℃で2時間乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- ④ 本品の水溶液（1→1000）5mLに希硝酸1mL及び硝酸銀試液1mLを加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分離し、過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

Ⅲ－5. 有効成分の定量法

本品約0.5gを精密に量り、無水酢酸/ 酢酸（100）混液（7：3）100mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 41.48mg  $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、及び性状

販売名 : メファキン「ヒサミツ」錠275

剤形・性状 : 十字割線を有する白色のフィルムコーティング錠

外形

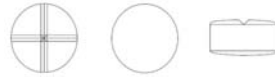


表 裏 側面

直径 : 約12mm 質量 : 519mg

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

HP015

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中、メフロキン塩酸塩275mgを含有する。

#### (2) 添加物

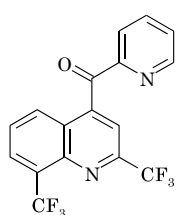
アミノアルキルメタクリレートコポリマーE  
 デンプングリコール酸ナトリウム  
 結晶セルロース  
 酸化チタン  
 ステアリン酸マグネシウム  
 タルク  
 乳糖水和物  
 ヒプロメロース  
 マクロゴール6000  
 ラウリル硫酸ナトリウム

### IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

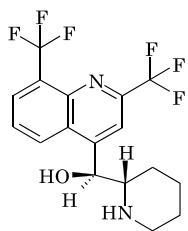
試験	保存温度、湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	試験結果	
苛酷試験	温度	60℃	暗所	ガラス容器、気密	1、2、3ヵ月	1. 性状 2. 吸湿性 3. 溶出試験 4. 成分含量 5. 分解物の検索	大きな変化は見られず安定であった
	湿度	25℃・93%RH	直射日光を避けた室内	ガラス容器、開放	1、2、3ヵ月		3ヵ月保存でわずかに吸湿した。
	光	室温	蛍光灯下 (1000ルクス)	シャーレ	1、2、3ヵ月		大きな変化は見られず安定であった。
長期保存試験	25℃	暗所	PTP包装	3、6、9、12、18、24、30、36、42ヵ月	1. 性状 2. 確認試験 3. 溶出試験 4. 成分含量	大きな変化は見られず安定であった。	
加速試験	40℃・75%RH	暗所	PTP包装プラスチック容器 (気密)	1、3、6ヵ月		大きな変化は見られず安定であった	

IV-4. 混入する可能性のある  
夾雑物

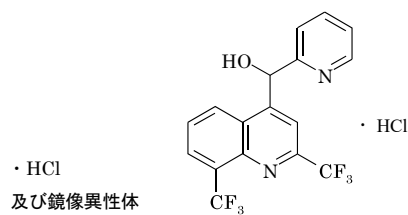
- ① 合成経路上、下記の3化合物が類縁物質として原薬に混入する可能性はある。



ピリジルケトン



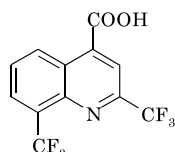
スレオー塩酸メフロキシン



ピリジルアルコール  
・HCl

及び鏡像異性体

- ② III-3「有効成分の安定性」の項目どおり、強制分解による生成物MMQもまた混入する可能性がある夾雑物である。



MMQ

IV-5. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

- ① 本品20個をとり、均質な粉末とし、試料とする。メフロキシン塩酸塩約0.05gに対応する量(試料約0.1g)をとり、メタノール80mLを加えて10分間超音波処理(出力100W、発振周波数45kHz)を行った後、メタノールを加えて100mLとし、ろ過する。はじめのろ液5mLを除き、次のろ液2mLをとり、メタノールを加えて25mLとし、試料溶液とする。別にメフロキシン塩酸塩標準品0.01gをメタノール20mLに溶かし、この液2mLをとり、メタノールを加えて25mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、吸光度測定法により波長230~330nmの吸収スペクトルを測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- ② 本品20個をとり、均質な粉末とし、試料とする。メフロキシン塩酸塩約0.02gに対応する量(試料約0.04g)をとり、メタノール10mLを加えて5分間超音波処理(出力100W、発振周波数45kHz)を行う。次に遠心分離を行い、上澄液1mLをとり、溶媒を留去する。残留物を硫酸1mLに溶かし、これに紫外線(主波長365nm)を照射するとき、液は青色の蛍光を発する。

IV-6. 製剤中の有効成分の  
定量法

本品20個をとり、その重量を精密に量り、均質な粉末とし、試料とする。メフロキシン塩酸塩(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O・HCl)約0.05gに対応する量(試料約0.094g)を精密に量り、メタノール80mLを加えて10分間超音波処理(出力100W、発振周波数45kHz)を行った後、メタノールを加えて正確に100mLとし、ろ過する。はじめのろ液5mLを除き、次のろ液2mLを正確に量り、内標準溶液2.5mLを正確に加えた後、移動相を加えて25mLとし、試料溶液とする。別にメフロキシン塩酸塩標準品を105℃で2時間乾燥し、その約0.05gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、内標準溶液2.5mLを正確に加えた後、移動相を加えて25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するメフロキシンのピーク面積の比Q<sub>T</sub>及びQ<sub>S</sub>を求める。

IV-6 製剤中の有効成分の  
定量法（つづき）

採取した試料中のメフロキン塩酸塩 ( $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$ ) の量 (mg)  
= メフロキン塩酸塩標準品の量 (mg)  $\times Q_T/Q_S$

内標準溶液 日本薬局方メチルドパの移動相溶液 (1→2000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 282nm)

カラム : 内径3.9mm、長さ30cmのステンレス管に  
10 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用アミノプロピル  
シリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相 : アセトニトリル / 薄めたリン酸 (1 → 14) 混液  
(24 : 1)

流量 : メフロキンの保持時間が約10分になるように調整  
する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液10  $\mu$  Lにつき、上記の条件で操作すると  
きメフロキン、内標準物質の順に溶出し、その  
分離度は5以上である。

システムの再現性 : 標準溶液10  $\mu$  Lにつき、上記の条件で試験を 6  
回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に 対  
するメフロキンのピーク面積の比の相対標準偏  
差は1.0%以下である。

IV-7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### マラリア

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を予防に用いる場合には、マラリアに罹患する可能性が高く、医師が必要と判断した場合に投与を考慮すること。 [1、8.1参照]
- 5.2 本剤の投与は成人を対象とすること。

##### (解説)

- 5.1 本剤は頻度は高くないが、重篤な精神神経系の副作用が発現することが報告されており、マラリアの危険性がみられない場合は、本剤による予防を行ってはならないと考え設定した。
- 5.2 本剤は日本人小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、日本人小児に対する安全性は確立されていないことから設定した。

### V-2. 用法及び用量

治 療：通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、825mg (3錠) ~ 1,100mg (4錠) を2回に分割して経口投与する。

30kg 以上 45kg 未満 : 初回550mg (2錠)、6~8時間後に275mg (1錠) を経口投与する。

45kg 以上 : 初回550mg (2錠)、6~8時間後に550mg (2錠) を経口投与する。

感染地 (メフロキン耐性のマラリア流行地域) 及び症状によって、成人には体重に応じメフロキン塩酸塩として、1,100mg (4錠) ~ 1,650mg (6錠) を2~3回に分割して経口投与する。

30kg 以上 45kg 未満 : 初回825mg (3錠)、6~8時間後に275mg (1錠) を経口投与する。

45kg 以上 60kg 未満 : 初回825mg (3錠)、6~8時間後に550mg (2錠) を経口投与する。

60kg 以上 : 初回825mg (3錠)、6~8時間後に550mg (2錠)、さらに6~8時間後に275mg (1錠) を経口投与する。

予 防：通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、206.25mg (3/4錠) ~ 275mg (1錠) を、マラリア流行地域到着1週間前より開始し、1週間間隔 (同じ曜日) で経口投与する。流行地域を離れた後4週間は経口投与する。

なお、流行地域での滞在が短い場合であっても、同様に流行地域を離れた後4週間は経口投与する。

30kg 以上 45kg 未満 : 206.25mg (3/4錠)

45kg 以上 : 275mg (1錠)

V-2 用法及び用量（つづき）

7. 用法及び用量に関連する注意
- 7.1 空腹時を避けて服用させること。[16.2参照]
- 7.2 治療において、血液中のマラリア原虫数が投与後2日以内に顕著な減少を示さず、あるいは増加し、臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な薬剤に変更すること。[8.3参照]
- 7.3 本剤を予防に用いる場合には、副作用に留意し、投与期間は原則として12週間までとし、その後の継続投与については、副作用の発現等に留意し、定期的に検査を実施する等慎重に行うこと。

(解説)

7.1 他のメフロキン製剤で、空腹時の服用により、血漿中未変化体濃度が食後服用に比し、 $C_{max}$ が約3/5、AUCが約3/4に低下することが報告<sup>25)</sup>されていることから設定した。

7.2 抗マラリア薬の*in vivo*感受性評価に通常使用されるThe WHO Field Testの基準<sup>26)</sup>を参考に設定した。

7.3 WHOでは、長期滞在者に対して、少なくとも滞在1～3ヵ月間は、International Travel and Healthの勧告に従い、その後は非免疫者のマラリア管理について熟知している現地の医師に相談することを推奨している<sup>27)</sup>。また、本剤の予防投与において、海外では肝機能検査、眼科検査、男性ホルモン値の検査を行うことが推奨されている。これらのことから、設定した。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

日本人マラリア患者を対象に、一般臨床試験を実施した。

熱帯熱マラリア患者において、主要評価項目である*in vivo* 感受性試験でS（治癒（感受性）、初回投与後7日までに血液中のマラリア原虫が消失し、投与後28日に原虫を検出しないもの）が83%（5/6例）、R II（血液中のマラリア原虫が初回投与後7日までに著明に減少するが消失するまでには至らないもの）が17%（1/6例）であり、本剤の有用性が示された。なお、*in vivo* 感受性試験がR IIとなった1例（体重56kg）は推定感染地がガーナで、本剤2錠を8時間間隔で2回投与し、投与4日後に解熱し、投与10日後に原虫が消失した。しかしながら、投与27日後に再び原虫が検出され、投与28日後より再び発熱がみられたため、投与29～36日後にキニーネ硫酸塩水和物（末）1.5g/日、ミノサイクリン塩酸塩200mgが投与され、投与31日後に解熱、投与34日後には原虫が消失し、更に投与59日後に原虫（-）が確認された。三日熱マラリア患者においては*in vivo* 感受性試験でSが100%（8/8例）であり、本剤の有用性が示された。なお、いずれの症例においても、本剤投与後にプリマキンによる根治療法を行った。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験\*

（単回投与試験）<sup>28)</sup>

第I相臨床試験において、健康成人男子を対象として本剤を2錠（メフロキン塩酸塩として550mg、Step1、5例）又は、4錠（メフロキン塩酸塩として1100mg、Step2、5例）単回投与し、安全性を検討した。Step1においては臨床検査、心電図（12誘導）、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）、自覚症状及び他覚所見において、いずれも特記すべき異常所見は認められず、全例「安全である」と判定された。

Step2では5例中4例で眩暈、頭痛、嘔気、体温の一過性的上昇などの症状がみられたが、いずれも自制内、無処置にて消失し、重篤な症状は認められなかった。臨床検査値、心電図（12誘導）、その他では特記すべき異常所見は認められなかった。安全性は「安全である」が1例、「ほぼ安全である」が4例であった。

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験* (つづき)	<p>(分割投与試験) <sup>29)</sup></p> <p>第 I 相臨床試験において、健康成人男子を対象として、本剤を6錠 (メフロキン塩酸塩1650mg) 3回に分けて経口投与したところ、7例中1例にGOT、GPTの一過性の上昇がみられた。また、7例中6例で眩暈、嘔気、頭重感などの症状がみられたが、いずれも自制内と判断され、無処置にて消失した。心電図 (12誘導)、バイタルサイン (血圧、脈拍、体温、呼吸数) では特記すべき異常所見は認められなかった。安全性は「安全である」1例、「ほぼ安全である」6例であった。</p> <p>*本試験の用法及び用量は承認内容とは異なる (用法及び用量に関しては V-2「用法及び用量」参照)。</p>
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 無作為化平行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	<p>①使用成績調査 (治療)</p> <p>治療症例を対象とした使用成績調査の安全性評価対象症例88例中、副作用は35.2% (31/88例) 66件で認められた。発現した主な副作用は、浮動性めまい15件 (17.0%)、悪心11件 (12.5%)、嘔吐9件 (10.2%) であった。有効性は血中マラリア原虫検査、体温、臨床症状から有効、無効、悪化の3段階で評価した。有効性評価対象症例85例のうち、無効例は1例で、無効率は1.2% (1/85例) であった。</p> <p>②使用成績調査 (予防)</p> <p>予防症例を対象とした使用成績調査の安全性評価対象症例2,441例中、副作用は24.7% (603/2,441例) 1,337件で認められた。発現した主な副作用は、浮動性めまい283件 (11.6%)、倦怠感96件 (3.9%)、下痢87件 (3.6%)、不眠症86件 (3.5%)、悪心82件 (3.4%) であった。有効性はマラリアの発病の有無から、「有効」、「無効」として評価した。有効性評価対象症例2,422例のうち、無効例は6例で無効率0.2% (6/2,422例) であった。</p>
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

アトバコン・プログアニル塩酸塩、アルテメテル・ルメファントリン、  
プリマキンリン酸塩

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

主として赤血球内の無性型原虫に対し撲滅効果を示す抗赤内型シズント薬に分類され、抗生殖母体作用をほとんど示さない。また、三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫の赤内型シズントには作用するが、赤外型（組織型）シズントや再発に関与するヒプノゾイト（休眠体）に対しては効果を示さない。

マラリア原虫は宿主の赤血球中のヘモグロビンを取り込み食胞で分解し、アミノ酸の供給源として利用する。このとき遊離するヘムは原虫に極めて有害であるため、これを重合させヘモゾイン（マラリアピグメント）として無毒化する。メフロキンの抗原虫作用の機序は明らかでないが、ヘムの重合阻害作用や食胞の機能阻害によるものと考えられている。

原虫が感染しているハマダラカがヒトを吸血すると、蚊の唾液腺に集まっている感染型虫体であるスポロゾイト（孢子小体）が体内に入る。スポロゾイトは血流に運ばれて数分で肝細胞に侵入し、肝細胞内で増殖する。1個の虫体は数千～数万の娘虫体であるメロゾイトを形成し、これが肝細胞を破壊して赤血球に侵入する。赤血球内で虫体はリング期、トロホゾイト期、シズント期と呼ばれる特有の形態変化を示しながら発育し、最終的に10～30個のメロゾイトを形成する。メロゾイトは宿主赤血球を破壊し、数十秒以内に次の赤血球に侵入して再び増殖し、赤血球内サイクルを繰り返す。なお、三日熱マラリア原虫（*Plasmodium vivax*）と卵形マラリア原虫（*Plasmodium ovale*）では、一部の肝細胞内原虫がヒプノゾイト（休眠体）となり、数ヵ月～数年後に増殖し、マラリア再発の原因となる。

また、赤血球内虫体の一部はガメトサイト（雌雄の生殖母体）に分化し、これが蚊の吸血によって蚊体内に移ると接合体を経て、オーシストを形成する。オーシスト内でスポロゾイトが形成され、やがて唾液腺に移行し、感染型の成熟スポロゾイトとなる<sup>30)</sup>。以上が、マラリア原虫の生活環である。

メフロキンは、熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）及び四日熱マラリア原虫（*Plasmodium malariae*）に対して、赤内型分裂体（シズント）除去作用により予防及び治療効果を示す。一方、三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫に対しても、赤内型シズントを除去することによって効果を示すが、これら原虫は一部がヒプノゾイトを形成し不定の潜伏期間後に分裂して再発する。メフロキンは赤外型（組織型）シズント及びヒプノゾイトには効果を示さないため、三日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫に対する根治効果は得られない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- ① サルのマラリア感染モデルに対する抗マラリア作用<sup>31)</sup>
1. 患者由来の各種抗マラリア薬耐性熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) 及び三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) のトロホゾイト感染に対する経口投与での90%治癒率発現量 (CD<sub>90</sub>)

メフロキン塩酸塩は、*P. falciparum* のクロロキン耐性株及びピリメタミン耐性株、更にクロロキン及びピリメタミン耐性株に対して治療効果を示した。また、*P. vivax* に対しても同様の治療効果を示した。

投与回数	CD <sub>90</sub> #(mg/kg)				
	<i>P. falciparum</i>			<i>P. vivax</i>	
	VnOK	MC-CH/Q	VnS	VPA	NGC
1	8.5	8.0	-	-	-
3	8.5	9.0	-	-	-
7	14.0	14.0	28.0	8.0	≤14.0

# : 各用量における治療率を算出した後、90%の治癒率をLitchfield-Wilcoxon 法により算出。

- VnOK ; Vietnam Oak Knoll株 (クロロキン耐性、ピリメタミン感受性株)
- MC-CH/Q ; Malayan Camp-CH/Q株 (ピリメタミン耐性、クロロキン感受性株)
- VnS ; Vietnam Smith株 (クロロキン及びピリメタミン耐性株)
- VPA ; Vietnam Palo Alto株 (ピリメタミン耐性、クロロキン感受性株)
- NGC ; New Guinea Chesson株 (クロロキン及びピリメタミン感受性株)

2. サル三日熱マラリア原虫 (*P. cynomolgi* B株) のスポロゾイト感染に対するメフロキン塩酸塩の予防及び根治効果

(1) 予防効果 (予備検討)

*P. cynomolgi* B株のスポロゾイトを接種したアカゲザルに前日、接種2時間前及び接種後7日間薬物投与した。その結果、メフロキン塩酸塩は1.25~20mg/kgで予防効果を示さなかった。

メフロキン塩酸塩	
1.25mg/kg ×7	無効
5.0mg/kg ×7	無効
20.0mg/kg ×7	無効

プリマキン	
0.75mg/kg ×7	有効

(2) 根治効果

1日1回、7日間反復経口投与した結果、メフロキン塩酸塩は血中原虫数に対する抑制効果あるいは消失作用を示すものの、再発も認められたことから根治効果はみられなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

3. サル三日熱マラリア原虫 (*P. cynomolgi* B株) のスポロゾイト感染に対する根治試験における併用効果

2. の試験と同様の試験系で、プリマキンとの併用効果を検討した。まず、メフロキン塩酸塩の血液シゾンに対する除去作用発現用量について予備検討した。

その結果、10mg/kgの1日1回、7日間経口投与で治癒効果が認められた。よって、メフロキン塩酸塩の10mg/kg とプリマキンとの併用による根治効果を検討した。その結果、下表に示すような効果が認められ、この作用はプリマキン・クロロキン併用群と同等であった。

用量 (mg/kg/日)			治療の効果	
メフロキン塩酸塩	プリマキン	クロロキン	治癒例	再発例
10	0.375	-	7	10
10	0.75	-	22	4
10	1.5	-	4	0
-	0.375	2.5	0	3
-	0.75	2.5	5	0

② *in vitro* における作用

1. クロロキン耐性マラリア原虫感染赤血球へのメフロキンの蓄積 (*in vitro*)<sup>32)</sup>

げっ歯類マラリア原虫 *P. berghei* CS (クロロキン感受性) 及び *P. berghei* CR (クロロキン耐性) で感染させたマウス赤血球への蓄積作用を検討した。その結果、メフロキン塩酸塩は、*P. berghei* のクロロキン感受性株及び耐性株のいずれに対しても蓄積作用を示した。一方、クロロキンではクロロキン耐性株に感染させた赤血球への蓄積作用はみられなかった。また、メフロキン塩酸塩とクロロキンの両薬物間で競合がみられたことから、同じ蓄積過程が考えられた。また、赤血球へのメフロキン塩酸塩の蓄積に減少がみられなかったことから、クロロキン耐性マラリア治療における有用性が示唆された。

薬物	マウス赤血球への蓄積性		
	<i>P. berghei</i> CS感染 (クロロキン感受性)	<i>P. berghei</i> CR感染 (クロロキン耐性)	非感染
メフロキン塩酸塩	+	+	+
クロロキン	+	-	-

+: 蓄積性あり、-: 蓄積性なし

2. *P. falciparum*に対するメフロキン、ハロファントリン及びエンピロリンの各エナンチオマーの *in vitro* 活性<sup>33)</sup>

メフロキン塩酸塩は2個の不斉炭素を有し、エリスロ異性体 (右旋性の11R、2'S及び左旋性の11S、2'R) がラセミ混合物として臨床使用されている。薬理学的に立体特異性がみられるかどうか、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) のクロロキン耐性株及び感受性株を用いて検討した。その結果、メフロキン塩酸塩のエナンチオマーは、感受性及び耐性株に対して同等の活性を示し、キニーネやキニジンとは異なり<sup>34)</sup>、*P. falciparum*に対し、*in vitro*では立体特異性を有しないことが示された。

(2) 薬効を裏付ける試験  
成績 (つづき)

薬物	IC <sub>50</sub> (nM)	
	FeM2P	L-3
(+) メフロキン塩酸塩	18.0 ± 1.6	11.4 ± 0.7
(-) メフロキン塩酸塩	20.4 ± 1.9	11.3 ± 0.9
(+) ハロファリトン	2.8 ± 0.4	6.2 ± 0.2
(-) ハロファリトン	3.0 ± 0.4	6.1 ± 0.2
(+) エンピロリン	51.4 ± 6.6	55.8 ± 3.5
(-) エンピロリン	51.2 ± 5.1	56.1 ± 6.1

(+) 及び (-) は各エナンチオマーを示す。

FeM2P ; クロロキン耐性株、L-3 ; クロロキン感受性株

3. 西アフリカにおける熱帯熱マラリア分離株に対するメフロキンの  
*in vitro* 感受性低下<sup>35)</sup>

熱帯熱マラリア患者から分離したマラリア原虫に対する各種抗マラリア薬のIC<sub>50</sub>値を測定し、抗マラリア薬感受性を比較検討した。その結果、東南アジアの原虫はクロロキンよりメフロキンに対して感受性が高かったが、西アフリカの原虫はクロロキンよりメフロキンに対して感受性が低かった。また、西アフリカにおいてメフロキンは使用されていないにも拘らず、*P. falciparum* がメフロキンに耐性を示すことから、メフロキンの西アフリカでの感染例の治療や予防投与に際しては、注意を要することが示唆された。

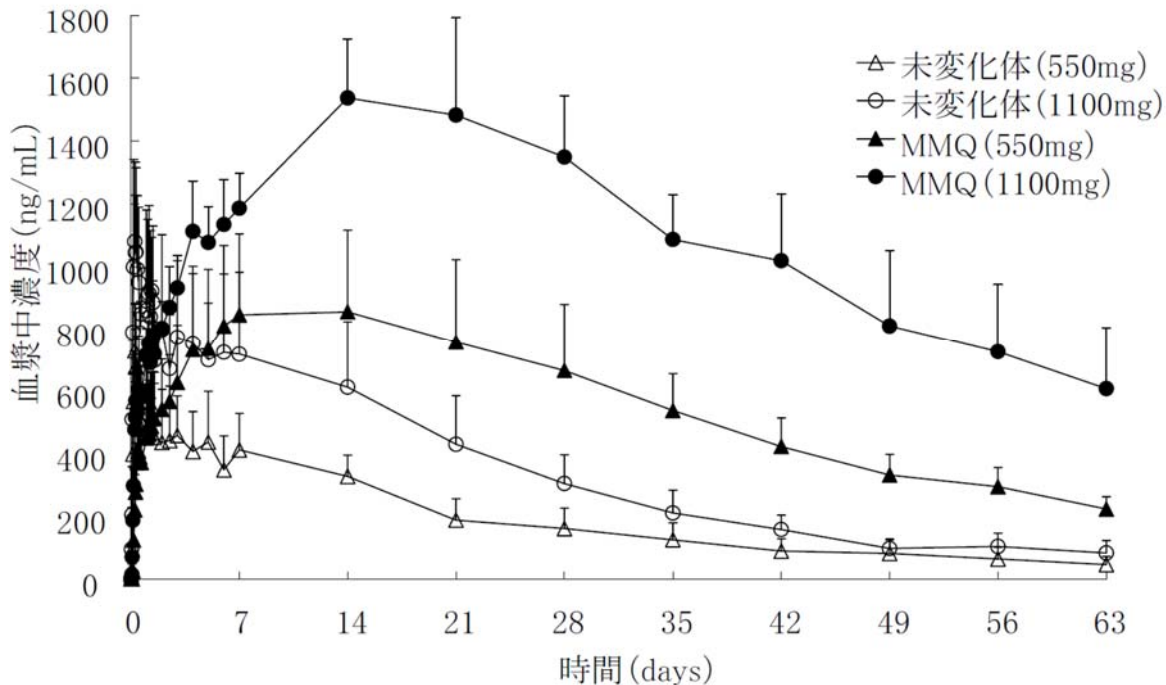
## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>28)</sup> (健康成人男子 (n=5)、単回投与、食後)  
 メフロキン塩酸塩として550mg投与 :  $T_{max} = 5.2 \pm 1.6$  (hr)  
 メフロキン塩酸塩として1100mg投与 :  $T_{max} = 5.2 \pm 1.8$  (hr)

(3) 通常用量での血中濃度<sup>28)</sup> ① 550mg及び1100mg単回投与  
 健康成人男子 (n=5、食後) に本剤を2錠 (メフロキン塩酸塩として550mg) 及び4錠 (メフロキン塩酸塩として1100mg) 単回経口投与したときの未変化体及びMMQの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを下記に示す。



投与量		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ <sup>注)</sup> (hr)	$t_{1/2\alpha}$ <sup>注)</sup> (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$Vd/F$ <sup>注)</sup> (L/kg)	$CL/F$ <sup>注)</sup> (L/hr/kg)
550mg	未変化体	790.7±163.8	5.2±1.6	462.9±119.6	320.5±105.1	16.4±6.0	0.026±0.010
	MMQ	893.7±270.4	302.4±140.6	547.5±82.2	1023.6±224.3	—	—
1100mg	未変化体	1191.1±227.7	5.2±1.8	400.1±46.6	560.3±149.1	17.7±3.6	0.031±0.007
	MMQ	1632.0±212.4	403.2 ± 92.0	725.2 ± 219.6	2338.0±516.5	—	—

(投与量はメフロキン塩酸塩としての値、未変化体はメフロキン、平均値±標準偏差、n=5)

— : 算出不能

注) 未変化体及びMMQで有意差なし (550mg投与 vs 1100mg投与、t検定)

(3) 通常用量での血中濃度<sup>28)</sup> (つづき)

被験者の体重：平均値±標準偏差（範囲）

550mg投与 : 68.7±8.1kg (60.5~82.0kg)

1100mg投与 : 61.5±9.9kg (53.0~77.5kg)

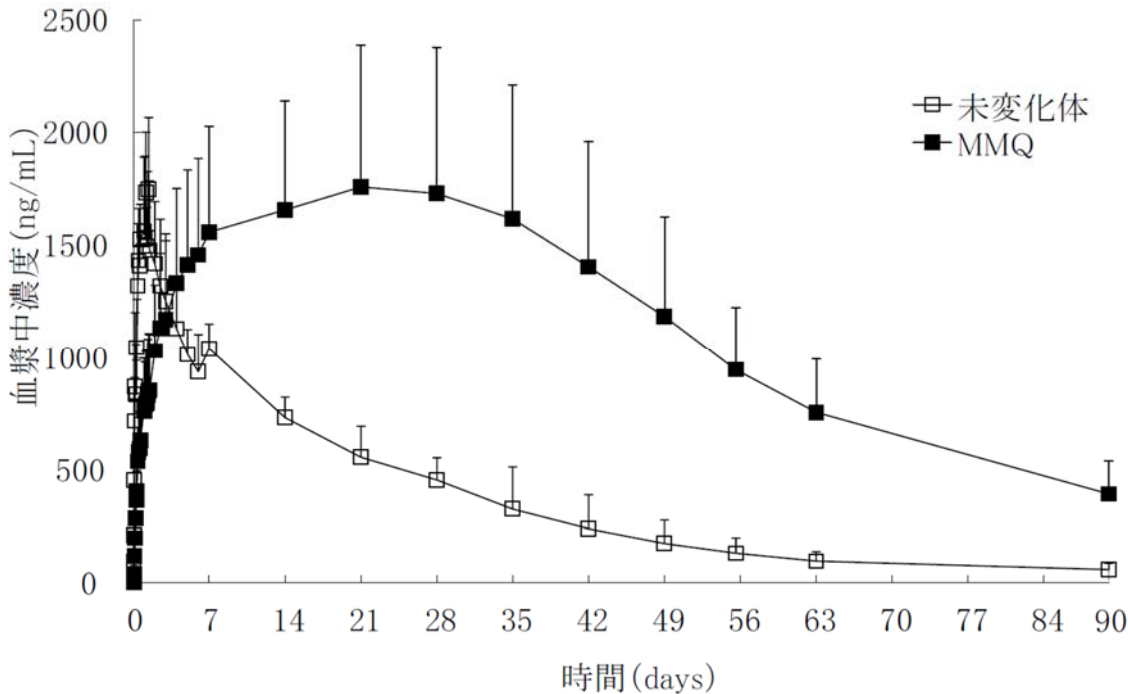
単位体重あたりの投与量：平均値±標準偏差（範囲）

550 mg投与 : 7.4±0.8 mg/kg (6.1~8.3 mg/kg)

1100 mg投与 : 16.6±2.4 mg/kg (12.9~18.9 mg/kg)

② 1650mg分割投与<sup>29)</sup>

健康成人男子 (n=7、食後) に本剤を3錠 (メフロキン塩酸塩として825mg) 経口投与し、その6時間後に2錠 (メフロキン塩酸塩として550mg)、更に6時間後に1錠 (メフロキン塩酸塩として275mg) 追加経口投与したときの未変化体及びMMQの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを下記に示す。



投与量		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2z</sub> <sup>注)</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg · hr/mL)	Vd/F (L/kg)	CL/F (L/hr/kg)
1650mg	未変化体	1908.3±270.9	31.4±9.7	447.5±78.5	841.0±207.0	17.4±1.7	0.028±0.006
	MMQ	1841.6±633.0	528.0±179.6	712.6±248.7	2957.6±843.5	—	—

(投与量はメフロキン塩酸塩としての値、未変化体はメフロキン、平均値±標準偏差、n=7)

—：算出不能

注) 550mg単回投与、1100mg単回投与との間で未変化体及びMMQともに有意差なし (Tukeyの多重比較)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的  
パラメータ

- (1) 吸収速度定数<sup>28)</sup> (健康成人男子 (n=5)、単回投与、食後)  
メフロキン塩酸塩として :  $k_a = 0.558 \pm 0.163$  (hr<sup>-1</sup>)  
550mg 単回投与  
  
メフロキン塩酸塩として :  $k_a = 0.429 \pm 0.489$  (hr<sup>-1</sup>)  
1100mg 単回投与  
(1次吸収過程のある2-コンパートメントモデルによる方法で算出)
- (2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし
- (3) 消失速度定数 該当資料なし
- (4) クリアランス<sup>28)</sup> (健康成人男子 (n=5)、単回投与、食後)  
メフロキン塩酸塩として :  $CL/F = 0.026 \pm 0.010$  (L/hr/kg)  
550mg 単回投与  
  
メフロキン塩酸塩として :  $CL/F = 0.031 \pm 0.007$  (L/hr/kg)  
1100mg 単回投与
- (5) 分布容積<sup>28)</sup> (健康成人男子 (n=5)、単回投与、食後)  
メフロキン塩酸塩として :  $V_d/F = 16.4 \pm 6.0$  (L/kg)  
550mg 単回投与  
  
メフロキン塩酸塩として :  $V_d/F = 17.7 \pm 3.6$  (L/kg)  
1100mg 単回投与
- (6) 血漿蛋白結合率<sup>36)</sup> ヒト血漿蛋白とのメフロキンの結合率は平衡透析法と分子ふるい法で求めた (*in vitro*)。

(平衡透析法による血漿蛋白結合率)

分画	蛋白濃度 <sup>注)</sup> % (W/V)	内液における 薬物濃度(mg/L)	結合率 (%)
血漿	7.5	0.48	98.3
アルブミン	3.5	0.44	95.0
α <sub>1</sub> -グロブリン	0.1	0.10	58.6
α <sub>2</sub> -グロブリン	0.5	0.38	89.8
β-グロブリン	0.6	0.50	93.5
γ-グロブリン	0.5	0.50	<10

結合率は4実験の平均値 (バラツキは1.5%以下)

注) メフロキン塩酸塩を添加する前の濃度

(6) 血漿蛋白結合率<sup>36)</sup>  
(つづき)

(分子ふるい法による血漿蛋白結合率)

分画	蛋白濃度	結合率(%)
血漿	10倍希釈	87.5
	3.5mg/mL	84.5
アルブミン	7.0mg/mL	90.9
	16.5mg/mL	91.0
	35.0mg/mL	94.0 <sup>1)</sup>

結合率は4実験の平均値 (バラツキは±1%)

1) 平衡透析法での結合率は95%であった。

薬物の最終濃度は0.1mg/L (結合型+ 遊離型)

VII-3. 吸収

① 吸収部位：消化管

② 腸肝循環：該当資料なし

(参考：動物実験データ) <sup>36)</sup>

胆管カニューレを施した雄性ラットに<sup>14</sup>C-メフロキン塩酸塩を腹腔内投与 (7mg/kg) したとき、投与後24時間までに投与量の46.0%が胆汁中に排泄されたが、胆管無処置雄性ラットでは24時間までに糞中に約14%排泄された。この結果から、腸肝循環が示唆された。

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(参考：動物実験データ) <sup>37-39)</sup>

生殖発生毒性試験において、ラット (100mg/kg/日) で外表、内臓及び骨格異常の発生頻度の増加が、またマウス (100mg/kg/日) で胎児成長の遅延及び少数の出生児に口蓋裂がみられた。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(参考：外国でのデータ) <sup>40)</sup>

健康な授乳婦にメフロキン塩酸塩として275mgを投与したところ、メフロキンが乳汁中に移行することが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：動物実験データ)

- 雌性マウス（絶食）に<sup>14</sup>C-メフロキン塩酸塩を経口投与（10mg/kg）したとき、放射能の分布は肝臓、肺、腎臓、残存屍体及び胃腸管（内容物を含む）、特に小腸（内容物を含む）で高かった<sup>41)</sup>。

組織	投与量に対する%	
	24時間	48時間
顎下腺	0.67 (73)	0.21 (66)
心臓	0.41 (47)	0.23 (28)
肺	4.91 (68)	2.29 (72)
脾臓	0.56 (59)	0.19 (84)
腎臓	1.91 (71)	0.98 (56)
肝臓	7.66 (72)	6.78 (62)
胆のう+胆汁	0.11 (19)	0.15 (12)
胃+内容物	2.66 (65)	0.82 (63)
小腸+内容物	10.18 (71)	5.63 (54)
盲腸+内容物	4.03 (29)	2.47 (25)
大腸+内容物	5.35 (38)	3.36 (30)
血漿	0.16 (8)	0.18 (4)
赤血球	0.14 (44)	0.13 (27)
屍体	29.21 (79)	14.60 (64)
尿 <sup>注)</sup>	8.77 (34)	16.42 (22)
糞 <sup>注)</sup>	15.27 (53)	37.52 (37)
総回収率	91.90	91.96

4匹のマウスのプール組織 (n=1)

注) 投与後所定の時間までの累積値

( ) 内の数値は放射能に対する未変化体の%

- 雄性ラットに<sup>14</sup>C-メフロキン塩酸塩を腹腔内投与（7mg/kg）し、1～4日間で検討したところ、4日間における平均血漿中放射能濃度は0.20～0.28 µg eq./mLの範囲にあった。また、1日目の肺は血漿に比べて最も高いT/P比を示した<sup>36)</sup>。

組織	T/P
肝臓	20-50
胃	20-32
腎臓	28-40
筋肉	12-28
脂肪	18-19
脳、睾丸	1-2

(参考：ヒト赤血球への移行性、*in vitro*)

- ヒト由来の赤血球/血漿の濃度比 (*in vitro*) を<sup>14</sup>C-メフロキン塩酸塩を用いて測定したところ1.7であった。また、赤血球膜には49%が結合しており赤血球膜への高い親和性が示唆された<sup>36,41)</sup>。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素  
(CYP450等)の分子種

<sup>42)</sup>

CYP 3A

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

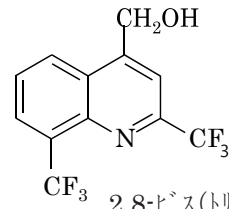
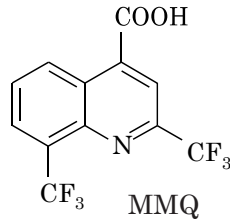
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(参考：動物実験データ)<sup>43)</sup>

雄性ラットにおけるメフロキンの代謝物の検索を行った結果、推定代謝物としてMMQ及びSMQが見出された。



2,8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリンメタノール (SMQ)

(代謝物の組成)<sup>43)</sup>

雄性ラットに<sup>14</sup>C-メフロキン塩酸塩を腹腔内投与(15mg/kg)後の血液、尿、糞及び胆汁について代謝物の検索を行った。

① 血液中代謝物

主に未変化体(53.5%)として存在し、主代謝物はMMQ(17.1%)であり、SMQは2.3%であった。

② 尿中代謝物

主代謝物はMMQ(38.0%)であり、未変化体(7.1%)、SMQ(1.7%)が認められ、MMQ及びSMQの抱合体も検出された。

③ 糞中代謝物

主に未変化体(47.6%)として存在し、主代謝物はMMQ(17.7%)であり、SMQは2.9%であった。

④ 胆汁中代謝物

主に未変化体(15.0%)として存在し、主代謝物はMMQが5.6%、SMQが1.8%認められ、それぞれの抱合体も検出された。

## VII-6. 排泄

(1) 排泄部位<sup>29)</sup>

糞中

(2) 排泄率<sup>28)</sup>

累積尿中排泄率：約2~3%

(3) 排泄速度

該当資料なし

## VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	<p><b>1. 警告</b>  <b>本剤を予防に用いる場合には、現地のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1、8.1参照]</b></p> <p>(解説)</p> <p>1. マラリア流行地域、耐性熱帯熱マラリア発生地域、旅行者等の旅程等を詳細に検討することなく、安易に処方、服用することは厳に慎むべきことであると考え設定した。</p>
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>2.1 本剤の成分又はキニーネ等の類似化合物に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 低出生体重児、新生児、乳児 [9.7参照]</p> <p>2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]</p> <p>2.4 てんかんの患者又はその既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]</p> <p>2.5 精神病患者又はその既往歴のある患者 [精神症状を悪化するおそれがある。]</p> <p>2.6 キニーネ投与中の患者 [10.1参照]</p> <p>2.7 ハロファントリン（国内未承認）投与中の患者 [10.1参照]</p> <p>(解説)</p> <p>2.1 一般に、過去にある薬剤及びそれに類似する薬剤を使用して過敏症を起こした場合、再度その薬剤を使用するとショック等の重大なアレルギー症状を呈する可能性が非常に高いため禁忌とした。</p> <p>2.1、2.4、2.5 WHOではメフロキンによるマラリア予防において、特に考慮すべき対象として、本薬や類縁化合物に対するアレルギーの既往及び重篤な副作用経験者、また、てんかんや精神的障害の病歴を有するものに対して、使用を制限している<sup>27)</sup>ことから禁忌とした。</p> <p>2.2 本剤は日本人小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、日本人小児に対する安全性は確立されていないことから低出生体重児、新生児、乳児は禁忌とした。</p> <p>2.3 本薬の生殖毒性試験において、ラットSeg. IIで、100mg/kg群に外表、内臓及び骨格の異常がみられたことから禁忌とした<sup>37-39)</sup>。</p> <p>2.6 本薬とキニーネの薬物相互作用により、急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血がみられることが報告されている<sup>44-51)</sup>ことから禁忌とした。</p> <p>2.7 本薬とハロファントリンの薬物相互作用により、致死的なQTc延長作用が報告されている<sup>52)</sup>ことから禁忌とした。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-1. 効能又は効果」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」を参照すること。

Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の治療及び予防のための投与に際しては、マラリアに関して専門的知識を有する医師の指導の下で行うこと。[1.、5.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、めまい、平衡感覚障害、精神神経障害が発現することがあるので、投与後少なくとも4週間は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。また、ジェットコースター等の動きの激しい乗物への乗車を避けさせること。
- 8.3 投与にあたっては経過を十分に観察し、症状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、効果がみられない場合には他の療法に切り替えること。[7.2参照]
- 8.4 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、不安、うつ病、落ち着きのなさ、錯乱又は発疹等の皮膚の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.4参照]
- 8.5 本剤の投与に際しては、次のことを含めて本剤の有効性及び安全性について患者に十分説明すること。
- 8.5.1 国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。
- 8.5.2 一般臨床試験において、少数例で有効性と安全性が検討されたものであること。
- 8.6 マラリア流行地域への旅行者が本剤を予防に使用する際には、第一の予防はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであること、防虫スプレーや肌を露出しない服装や防虫剤を染み込ませた蚊帳の使用も効果があるとされていることを説明し、注意を促すこと。

(解説)

- 8.1 国内では年間150例程度の輸入マラリアの発生がみられるのみで、症例経験が少ないことが考えられる。また、予防では流行地域、耐性熱帯熱マラリア流行地域、旅行者等の旅程等を詳細に検討し処方することが重要であることから設定した。
- 8.2 日本人マラリア患者を対象とした臨床試験において、本剤投与により、めまい、頭痛等の症状が発現した（本剤投与後にみられた頭痛1例は20日前後まで症状が持続した）ことにより、本剤服用後4週間は車の運転、飛行機・船舶等の操縦、高所での作業、危険を伴う機械の操作、ジェットコースター等の動きの激しい乗り物への乗車を避けるよう注意することが必要と考え設定した。
- 8.3 熱帯熱マラリアでは治療が遅れたり、適切でない場合は重症化し、死亡する可能性があることから設定した。
- 8.4 本薬投与によって、精神神経障害、中毒性表皮壊死症などの重篤な副作用が報告されているので、これらの発現に対して、不安、うつ病、落ち着きのなさ、錯乱、発疹などがみられた場合、医師による速やかな処置が必要であると考え設定した。
- 8.5 本剤は、日本人マラリア患者が年間少数例であることから少数例の一般臨床試験のみにより評価したことから設定した。
- 8.6 WHOではマラリアの防御方法として、旅行者及びそのアドバイザーが留意すべき4原則を勧告している<sup>27)</sup>。その内の一つとして、蚊による刺咬を避けることが勧告されている。本剤を予防として用いる際には、マラリアの媒介蚊に刺咬されないことが第一の予防方法であるとの注意を、旅行者等に十分に説明することは必要不可欠なことであると考えられることから設定した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓の伝導障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

WHOではメフロキンによるマラリア予防において、特に考慮すべき対象として、慢性疾患を有するものとしている<sup>27)</sup>ことから設定した。治療に関しても同様に慎重投与が必要であると考え設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

WHOではメフロキンによるマラリア予防において、特に考慮すべき対象として、慢性疾患を有するものとしている<sup>27)</sup>ことから設定した。治療に関しても同様に慎重投与が必要であると考え設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

WHOではメフロキンによるマラリア予防において、特に考慮すべき対象として、慢性疾患を有するものとしている<sup>27)</sup>ことから設定した。治療に関しても同様に慎重投与が必要であると考え設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後3ヵ月までは避妊させること。[9.5参照]

(解説)

WHOではメフロキンによるマラリア予防において、妊婦を特別グループとし、出産可能で妊娠していない女性に対しての投与は可能であるが、抗マラリア薬の予防中止後3ヵ月は避妊すべきであるとしている<sup>27)</sup>ことから設定した。

(5) 妊婦

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。動物実験で、外表、内臓及び骨格の異常(ラット、100mg/kg/日)が、また、口蓋裂(マウス、100mg/kg/日)が報告されている。[2.3、9.4参照]

(解説)

ラットSeg. IIで、100mg/kg群に外表、内臓及び骨格の異常がみられたことから設定した。<sup>37-39)</sup>

(6) 授乳婦

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。母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

健康な授乳婦にメフロキン塩酸塩として275mgを投与したところ、メフロキンが乳汁中に移行することが報告されている<sup>40)</sup>ことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児には投与しないこと。幼児、小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 [2.2参照]

(解説)

平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づいて、小児等に用いられる可能性のある医薬品であって、小児等に対する臨床試験データが十分でない場合に記載している。

本剤は日本人小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、日本人小児に対する安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づいて、同種同効品等において高齢者へ投与する場合に注意すべき問題が示唆される場合に記載している。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の消失半減期は長く、血漿中及び赤血球中の濃度は緩やかに低下するため、投与終了後も他の薬剤との薬物相互作用を示す可能性は否定できない。 [16.1参照]

また、本剤は肝チトクロームP-450 3A (CYP 3A) により代謝されることが示唆されている。

(解説)

本剤4錠を単回経口投与したときの消失半減期は約17日であり、また、本剤の血球移行性が良いことが示されている<sup>36,41)</sup>ことから設定した。また、本剤に関してCYP3Aの誘導剤及び阻害剤を用いた*in vitro*代謝試験により、本剤の代謝にCYP3Aの関与を強く示唆することが以下のように報告されている<sup>42)</sup>。

- CYP3A誘導剤によるメフロキン代謝の亢進
- CYP3A誘導剤であるリファンピシンで前処置したヒト肝細胞では、メフロキン代謝活性がコントロールに比べて約15倍増加した。

CYP誘導剤	pmoles /mg prot / hr	
DMSO (コントロール)	2.1 ± 0.2	
3-メチルコラントレン	4.1 ± 0.4	NS
フェノバルビタール	9.7 ± 0.8	*
デキサメタゾン	5.9 ± 0.5	NS
リファンピシン	31.4 ± 1.8	*
クロフィブラート	5.5 ± 0.4	NS
エタノール	11.5 ± 1	**
ベンゾ[a]ピレン	1.2 ± 0.1	NS

各データは3例 (HL29191、HL219/95 及びHL45) の平均値

\* : DMSO (コントロール) との有意差 (p<0.05)

\*\* : DMSO (コントロール) との有意差 (p<0.001)

NS : 有意差なし (対応のないt検定)

- CYP3A阻害剤によるメフロキン代謝の抑制  
CYP3A誘導剤であるリファンピシンで前処理したヒト初代培養肝細胞を用い、CYP3A阻害剤であるケトコナゾール (1~10μM) とインキュベートした試験では、メフロキンの代謝がケトコナゾールの濃度依存的に阻害された。

VIII-7. 相互作用（つづき）

- メフロキン代謝とエリスロマイシンN- デメチラーゼ活性との  
 相関  
 CYP3A活性の指標で知られているエリスロマイシンN-デメチラー  
 ゼ活性とメフロキン代謝は、高い相関性（13例のヒト肝マイクロゾー  
 ムを用いた試験：R=0.80514、有意差p<0.05）を認めた。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニーネ及び類似化合物 キニジン、クロロキン (国内未承認)等 [2.6参照]	急性脳症候群、暗赤色 尿、呼吸困難、貧血、溶 血。 (少なくともキニーネ 投与後12時間は、本剤を 初回投与しない。また、 心毒性の発現が高まる ために本剤投与後2週間 は、キニーネの投与を慎 重に行う。)	併用投与により心臓 に対して累積的に毒 性を与える可能性が ある。
ハロファントリン (国内未承認) [2.7参照]	致死的なQTc間隔の延 長があらわれることが ある。 本剤は消失半減期が長 いことより投与後にお いてもハロファントリ ンの投与は避け、他の薬 剤を使用すること。ただ し、ハロファントリンの 投与の必要がある場合 は、本剤の血中濃度を考 慮し、十分な間隔をあけ て慎重に投与すること。	QTc 間隔延長作用の 増大。

(解説)

本薬とキニーネの薬物相互作用により、急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血がみられることが報告されている<sup>44,50</sup>ことから禁忌とした。  
 本薬とハロファントリンの薬物相互作用により、致死的なQTc 延長作用が報告されている<sup>52</sup>ことから禁忌とした。メフロキンを予防内服していた健康な学生が、マラリアと診断され、その治療のためにハロファントリンを投与した後、死亡したことが報告された<sup>53</sup>。この学生に心臓病の家族歴はなく、検死により、肥大型心筋症が確認された。

(2) 併用注意とその理由

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
抗不整脈剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル等 β-遮断剤 抗ヒスタミン剤	不整脈などの心血管系に 障害を及ぼす可能性があ る。	QTc 間隔を延長させ る。
フェノチアジン系誘導体 三環系抗うつ剤 イミプラミン等		

(2) 併用注意とその理由  
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強心剤 ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強の可能性はある。	類似薬のキニーネにおいて、強心剤であるジゴキシンとの併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。
アルコール（飲酒）	幻覚、幻聴、妄想、自殺願望。	本剤による中枢毒性を強める可能性、あるいはアルコールの代謝阻害による急性アルコール精神病発症の可能性はある。
経口腸チフス生ワクチン （国内未承認）	ワクチン効果を減弱させる。 （本剤初回投与の少なくとも3日前までに接種のこと。）	腸チフス菌の増殖阻害。
抗てんかん剤 バルプロ酸等	抗てんかん剤の作用を減弱させる。	抗てんかん剤の半減期を短縮させる。
狂犬病ワクチン （HDCV） （国内未承認）	ワクチン効果を減弱させる可能性がある。 （HDCVは、本剤予防投与開始前に皮内投与療法3回の投与を終了させるために、少なくとも旅行の1ヵ月前に皮内投与療法が開始されなければならない。このスケジュールができなければ、筋注療法を行わなければならない。）	狂犬病ワクチンに対する免疫応答の阻害の可能性はある。
CYP 3A4酵素阻害作用を有する薬剤 シメチジン イトラコナゾール リトナビル マクロライド系 抗生物質 グレープフルーツ ジュース 等	併用により本剤の血中濃度又は併用薬剤の血中濃度の変動するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝されることが示唆されているため、相互に影響を受ける可能性が考えられる。
CYP 3A4酵素誘導作用を有する薬剤 デキサメタゾン リファンピシン フェノバルビタール等		
他の（上記以外の） CYP 3A4酵素で代謝を受ける薬剤		

（解説）

抗不整脈剤、カルシウム拮抗剤、β-遮断剤、抗ヒスタミン剤、フェノチアジン系誘導体、三環系抗うつ剤については、公表文献<sup>44)</sup>を参考に設定した。

ジゴキシンについては、公表文献<sup>45)</sup>を参考に設定した。

アルコールについては、公表文献<sup>54)</sup>を参考に設定した。

経口腸チフス生ワクチンは、公表文献<sup>44,47)</sup>を参考に設定した。

抗てんかん剤は、公表文献<sup>47)</sup>を参考に設定した。

狂犬病ワクチン（HDCV）は、公表文献<sup>55)</sup>を参考に設定した。

(2) 併用注意とその理由  
(つづき)

CYP3A の誘導剤及び阻害剤を用いた in vitro 代謝試験により、本剤の代謝に CYP3A の関与を強く示唆する報告がされている<sup>42)</sup>。  
CYP3A はサブファミリーであり、その内、多くの薬物代謝に関与することが知られている。その最重要な分子種は CYP3A4 である。このことから、添付文書には CYP3A をその可能性から CYP3A4 と明記し、CYP3A4 に対して誘導あるいは阻害を起こす薬剤、並びに CYP3A4 により代謝される薬剤との併用に注意を要することを記載することとした。

VIII-8. 副作用

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。

(解説)

日本国内におけるマラリア患者を対象とした一般臨床試験において、安全性解析対象14例中、自覚症状の副作用が報告されたのは6例(42.9%)で、その内訳は嘔気2件、腹部膨満1件、胃部不快感1件、めまい1件、ふらつき1件、頭痛1件、蕁麻疹1件であった。

また、臨床検査値の異常変動が14例中9例(64.3%)にみられ、主な内訳はAST (GOT) 上昇6件、ALT (GPT) 上昇6件、CK (CPK) 上昇4件、TTT上昇4件、ZTT上昇3件、好酸球上昇3件等であった。

外国における熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中、主な副作用として、めまい97件(18.5%)、頭痛39件(7.5%)、嘔気・嘔吐18件(3.4%)、腹痛17件(3.3%)、嘔気16件(3.1%)、嘔吐9件(1.7%)等がみられた。(承認時)

治療症例における製造販売後調査の総症例88例中、副作用が報告されたのは31例(35.2%) 66件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまいが15件(17.0%)、悪心が11件(12.5%)、嘔吐が9件(10.2%)等であった。また、予防症例における製造販売後調査の総症例2,441例中、副作用が報告されたのは603例(24.7%) 1,337件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい283件(11.6%)、倦怠感96件(3.9%)、下痢87件(3.6%)、不眠症86件(3.5%)、悪心82件(3.4%)等であった。

(再審査終了時)

(1) 重大な副作用と初期  
症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)<sup>注)</sup>  
[8.4参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死症 (頻度不明) [8.4参照]

11.1.3 痙攣 (頻度不明)

11.1.4 錯乱 (頻度不明) [8.4参照]

11.1.5 幻覚 (0.1%未満)<sup>注)</sup>

11.1.6 妄想 (頻度不明)

11.1.7 肺炎 (頻度不明)

11.1.8 肝炎 (頻度不明)

11.1.9 呼吸困難 (0.1%未満)<sup>注)</sup>

11.1.10 循環不全 (頻度不明)

11.1.11 心ブロック (頻度不明)

11.1.12 脳症 (頻度不明)

11.1.13 呼吸抑制 (頻度不明)

11.1.14 ショック (頻度不明)

11.1.15 ミオパシー (頻度不明)

11.1.16 視野欠損 (頻度不明)

11.1.17 網膜障害 (頻度不明) [15.2.1参照]

注) 発現頻度は、使用成績調査に基づく。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい	ふらつき、不眠、魔夢、傾眠、頭痛、不安、関節痛、筋肉痛、振戦、健忘、平衡障害	感情不安定、異夢、抑うつ状態	異常感覚、落ち着きのなさ、協調異常、筋痙直、行動障害、神経症、睡眠障害、精神病様症状、ニューロパシー、パニック発作、偏執反応、末梢神経障害、末梢性運動障害、無気力
感覚器		視力障害、耳鳴、聴力低下		前庭障害、霧視
消化器		下痢、嘔気、食欲不振、腹痛、胃部不快感、嘔吐、便秘、腹部膨満	胃痛、潰瘍性口内炎、消化不良	歯肉腫脹、舌浮腫、唾液増加
循環器		心悸亢進		期外収縮、高血圧、徐脈、心房細動、低血圧、頻脈、不整脈、房室ブロック
血液			白血球減少、血小板減少	好酸球上昇、白血球増多、フィブリノーゲン上昇
過敏症		じん麻疹、発疹、そう痒		多形紅斑、潮紅
肝臓		AST上昇、ALT上昇	LDH上昇	LAP上昇、TTT上昇、ZTT上昇
その他		倦怠感、疲労、脱力感、発熱、胸痛、悪寒、顔面浮腫	脱毛、鼻出血	BUN下降、CK上昇、アキレス腱炎、関節炎、血沈上昇、失神、多汗、トリグリセリド上昇、無力

注) 発現頻度は使用成績調査に基づく。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

● 治療における副作用

国内のマラリア患者を対象とした臨床試験の総症例は14例であり、副作用発現例数6例（42.9%）、8件であった。

消化器		精神神経系		過敏症	
嘔気	2 件 (14.3%)	めまい	1 件 (7.1%)	蕁麻疹	1 件 (7.1%)
胃部不快感	1 件 (7.1%)	頭痛	1 件 (7.1%)		
腹部膨満	1 件 (7.1%)	ふらつき	1 件 (7.1%)		

国内のマラリア患者を対象とした臨床試験の総症例は14例であり、臨床検査値異常変動発現例数9例（64.3%）、33件であった。

血液一般検査		血液生化学検査			
血沈上昇	1 件 (12.5%)	AST (GOT) 上昇	6 件 (42.9%)	LAP 上昇	1 件 (11.1%)
フィブリノーゲン上昇	1 件 (12.5%)	ALT (GPT) 上昇	6 件 (42.9%)	CK (CPK) 上昇	4 件 (30.8%)
好酸球上昇	3 件 (27.3%)	LDH 上昇	2 件 (14.3%)	トリグリセリド 上昇	1 件 (8.3%)
		TTT 上昇	4 件 (40.0%)	BUN 下降	1 件 (7.1%)
		ZTT 上昇	3 件 (30.0%)		

海外の熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験の総症例数は523例であった。

消化器	精神神経系	過敏症	その他
嘔気・嘔吐	めまい 97 件 (18.5%)	痒痒 5 件 (1.0%)	倦怠感 8 件 (1.5%)
腹痛	頭痛 39 件 (7.5%)		多汗 2 件 (0.4%)
嘔気	不眠 5 件 (1.0%)		胸痛 1 件 (0.2%)
嘔吐	振戦 1 件 (0.2%)		
食欲不振			
下痢			

● 予防における副作用

本剤の予防内服による臨床試験は国内、海外ともに実施していない。メフロキンのスイスで報告された副作用及び予防内服による文献報告を以下に示す。

Swiss Drug Monitoring Centerに寄せられたメフロキン発売以降のスイスにおける副作用症例報告では、因果関係が多分あり、あるいは

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

可能性ありとされた副作用が12例、不明とされた副作用が1例報告され、その症状は精神神経11件（痙攣1件、めまい3件、異常感覚1件、抑うつ状態1件、振戦1件、パニック発作1件、精神病様症状1件、睡眠障害1件、魔夢1件）、感覚器2件（視力障害1件、耳鳴1件）、消化器5件（嘔気2件、下痢1件、舌浮腫1件、歯肉腫脹1件）、呼吸器2件（肺炎1件、呼吸困難1件）、循環器1件（心房細動1件）、肝臓1件（肝炎1件）、その他3件（関節炎1件、アキレス腱炎1件、顔面浮腫1件）がみられた。

メフロキンの予防に関連した致命的な中毒性表皮壊死症の発現が報告された<sup>56)</sup>。

1989年10月～1990年4月までに、西アフリカへのアメリカ平和部隊におけるメフロキンの長期内服によるマラリア予防法のアンケート調査では、副作用は231名中109名にみられ、重篤な副作用はみられなかった。その症状は異夢26.8%、嘔気14.3%、不眠12.6%、めまい10.8%、脱力感7.4%、視力障害6.5%、下痢3.5%であった<sup>57)</sup>。

1990年10月～1992年5月までに、西アフリカへのアメリカ平和部隊におけるメフロキンの長期内服によるマラリア予防法のアンケート調査では、メフロキンが802名に投与された。副作用の症状は、異夢24.7%、不眠9.0%、嘔気8.7%、めまい8.4%、視力障害6.5%、脱力感5.2%、下痢4.0%、その他40.6%であり、重篤な副作用あるいは入院の報告はみられなかった<sup>58)</sup>。

なお、日本人健康成人男子を対象とした臨床試験で、以下の副作用がみられた。本剤4錠単回投与（5例）では4例16件（めまい3件、頭痛3件、嘔気2件、胃痛1件、動揺感1件、脱力感1件、嘔吐1件、頭重感1件、悪寒1件、体熱感1件、発汗1件）、6錠分割投与（初回3錠、6時間後に2錠、更に6時間後に1錠、7例）では7例27件（めまい6件、嘔気5件、頭重感5件、嘔吐2件、胃部膨満感1件、胃部不快感1件、下痢1件、頭痛1件、体熱感1件、脱力感1件、胃痛1件、GOT上昇1件、GPT上昇1件）であった。

本剤2錠単回投与では、副作用はみられなかった。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

上記の副作用が増強してあらわれる。本剤の過量投与により、めまい、頭痛、嘔吐があらわれたとの報告がある。

13.2 処置

少なくとも24時間、ECGでの心機能のモニター及び神経精神状態をモニターする。必要に応じ、症候に基づく集中的な、特に心血管系障害への維持療法を行う。血液透析及び血漿交換は本剤の分布容積（Vd/F、17.7L/kg）、血漿蛋白結合率（98.3%、ヒト）、ヒト赤血球分配比（1.7）から除去効果は期待できない。

（解説）

13.2 本剤の分布容積（Vd/F）は17.7 L/kg<sup>28)</sup>、血漿蛋白結合率は98.3%<sup>36)</sup>、ヒト赤血球分配比は1.7<sup>36,41)</sup>であることから、本剤の過量投与時の対処法としての血液透析及び血漿交換はその効果が期待できないものと考えられるため、その旨を設定した。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意  
14.1 薬剤交付時の注意  
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。  
14.1.2 本剤は、大量の水をもって服用させること。

(解説)

14.1.2 開発治験では本剤を「180mL又は200mLの水」とともに服用した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意  
15.1 臨床使用に基づく情報  
本剤は、pH5.5以上で溶解性が低下する。制酸剤、H<sub>2</sub>-遮断薬、プロトンポンプ阻害剤等の胃内pHを上昇させる薬剤との併用により、本剤の溶解性が低下し、吸収が低下することが考えられる。

(解説)

本剤はpH5.5以上で溶解性が低下するので、胃内pHを上昇させる薬剤との併用により吸収が低下することが考えられるため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報  
15.2.1 ラットに投与した実験で、網膜変性、網膜の浮腫及び水晶体の混濁が本薬の12.5及び30mg/kg/日の用量を6ヵ月以上の長期にわたって投与することによって発現することが報告されている。[11.1.17参照]  
15.2.2 ラットに投与した実験で、精巣上体の萎縮、変性、前立腺の萎縮及び授胎率の低下が報告されている。

(解説)

15.2.1 ラットがん原性試験でみられた眼の障害について設定した。

15.2.2 ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験でみられた通常の諸検査では捉えられない副生殖腺の障害を設定した。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 一般薬理<sup>59,60)</sup>

試験項目	動物種 (n)	投与経路	試験結果
一般症状及び中枢神経系に対する作用			
1.一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (4)	p.o.	20mg/kg以上で握力低下を示したものの用量依存性なし。
2.自発運動量に及ぼす影響	マウス (12)	p.o.	軽度な抑制を示したものの用量依存性なし。
3.麻酔作用			
3-1.薬物自身の作用	マウス (5)	p.o.	正向反射を消失させなかった。
3-2.麻酔増強作用 (ヘキソバルビタール)	マウス (10)	p.o.	睡眠導入及び睡眠時間に影響しなかった。
4.痙攣作用			
4-1.痙攣誘発作用	マウス (10)	p.o.	痙攣発現匹数及び死亡例数に影響を及ぼさなかった。
4-2.抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール)	マウス (10)	p.o.	痙攣発現匹数、痙攣持続時間及び死亡例数に影響しなかった。
5.痛覚に及ぼす影響 (ハフナー法)	マウス (10)	p.o.	疼痛反応の発現匹数に影響を及ぼさなかった。
6.体温に及ぼす影響	ラット (6, 8)	p.o.	正常体温に対して影響を及ぼさなかった。
自律神経系及び平滑筋に対する作用			
7.摘出回腸標本に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i>	
7-1.静止張力に対する作用	(3)		静止張力に対して影響しなかった。
7-2.アセチルコリン収縮に対する作用	(5)		AChによる濃度反応曲線に影響しなかった。
7-3.ヒスタミン収縮に対する作用	(5)		低濃度の His に対してのみ軽度な抑制。
7-4.セロトニン収縮に対する作用	(5)		5-HTによる収縮に対して影響しなかった。
呼吸循環器系に及ぼす影響			
8.呼吸運動、血圧、血流量、心拍数及び心電図に及ぼす影響	イヌ (3)	i.v.	18mg/kgで一過性の心電図R波の増高が認められたものの、35分後には消失した。また、その他のパラメータにおいては変化がみられなかった。 追加試験を行ったところ、2mg/kg投与で一過性の血流量の増加が、6mg/kg投与で心拍数の増加及び収縮期・平均血圧の上昇が、18mg/kg投与で呼吸回数の増加、拡張期血圧の低下及び心拍数の低下がそれぞれ認められたが、いずれの変化も一過性であった。その他のパラメータにメフロキン塩酸塩の注入に起因する変化は認められなかった。
消化器系に及ぼす影響			
9.胃腸管内輸送能力に及ぼす影響	マウス (10)	p.o.	胃腸管内炭末移行率に対して影響を及ぼさなかった。
水及び電解質代謝に及ぼす影響			
10.尿量及び尿中電解質排泄量に及ぼす影響	ラット (5~8)	p.o.	尿量及び尿中電解質排泄量に対して影響を及ぼさなかった。
血液系に及ぼす影響			
11.血液生化学的パラメータに及ぼす影響	ウサギ (5)	p.o.	いずれの血液生化学的パラメータに対しても影響を及ぼさなかった。
12.溶血作用 (ウサギ血液)	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	10µg/mLで肉眼的に溶血が認められた。追加試験を行ったところ、10µg/mLで3.2%の溶血率を示したが、溶媒における溶血率が1.7%であった。
肝臓及び腎臓機能に及ぼす影響			
13.BSP 排泄試験 (肝機能)	ラット (4~5)	p.o.	血漿中BSP濃度の経時変化に対して影響を及ぼさなかった。
14.PSP 排泄試験 (腎機能)	ラット (5)	p.o.	尿中PSP濃度の経時変化に対して影響を及ぼさなかった。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験はラットを用い、「医薬品毒性試験法ガイドライン（平成5年8月10日、薬新薬第88号）」に基づいて実施した。

● ラット単回投与毒性試験

ラットにおける概略の致死量は1000mg/kgであった<sup>61)</sup>。  
 なお、海外の報告では、雄ラットの単回経口投与においてLD<sub>50</sub>値は773mg/kgであった<sup>37)</sup>。イヌの単回経口投与では、120及び420mg/kg投与で毒性兆候はみられなかった<sup>62)</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験はラットを用い、「医薬品毒性試験法ガイドライン（平成5年8月10日、薬新薬第88号）」に基づいて実施した。

● ラット1ヶ月間経口投与毒性試験及び回復性試験<sup>63)</sup>

25mg/kg群では、雄1例が死亡した。雌で尿中Cl排泄量の増加、軽度の血液障害及び循環障害、また雌雄で肝障害などがみられた。  
 125mg/kg群では、削瘦、被毛粗剛、口・鼻周囲の汚染及び自発運動の低下等がみられ、雄で18例中6例、雌では18例中16例が死亡した(切迫屠殺も含む)。その他、雄で尿蛋白の減少、尿量の増加及び尿比重の低下、雌で尿中Cl排泄量の増加がみられた。また、雌雄で血液障害、雄で凝固時間の短縮、雌雄で肝障害、腎機能障害、循環障害、リンパ系臓器の障害、骨格筋の障害及び雄で副生殖器障害がみられた。なお、1カ月の休薬期間終了時には上記の変化は消失し、いずれも回復し得る変化であった。1及び5mg/kg群に変化はみられなかった。以上より、無毒性量は5mg/kgと判断された。

また、海外の報告では、下記のような結果が報告されている。

動物種	投与量・投与経路	期間	結果	参考文献
ラット (雌雄)	5、30、150mg/kg/ 日、経口投与	28日間	5mg/kg群に変化なく、30mg/kg群で軽度リンパ球減少がみられた。150mg/kg群では2週間以内に死亡例がみられた。	37,39)
イヌ(雄)	13.5、30、68 mg/kg/日、経口投与	90日間	13.5mg/kg群に変化はなかった。 30、68mg/kg群では扁桃腺、胸腺、リンパ節、胃腸管のリンパ組織の用量依存的な減少がみられ、また嘔吐、体重減少、下痢、摂餌量減少がみられた。 68mg/kg群では4例中1例が67日に死亡し、肝空胞変性、門脈炎症、胆管増生がみられ、それに応じてGOT、AL-P、GPT、LDH、α-HBDの上昇がみられた。また、幽門上皮の軽度～中等度萎縮、副腎皮質の軽度壊死がみられ、軽度のカタル性胃炎も散見された。精巣、前立腺及び精巣上体に病理変化はなく、血清テストステロン量にも変化はなかった。	64)

(2) 反復投与毒性試験  
(つづき)

動物種	投与量・投与経路	期間	結果	参考文献
サル (雌雄)	13.5、30、68 mg/kg/日、経口投与	90 日間	13.5mg/kg群に変化はなかった。 30、68mg/kg群で肝臓及び心臓の重量増加がみられた。精巣、前立腺及び精巣上体に病理変化はなく、血清テストステロン量にも変化はなかった。	64)
ラット	125mg/kg/週、 経口投与	52 週間	体重増加抑制がみられたほか、毒性症状はなかった。	37)
イヌ	5、25、150 mg/kg/週、 経口投与	52 週間	25mg/kg以上で、体重増加抑制がみられたほか、毒性症状はなかった。	16,39)

(3) 生殖発生毒性試験

本剤の毒性試験においては生殖発生毒性試験を実施していないが、海外文献において、下記のように報告されている。

	動物種	投与量・投与経路	期間	結果	参考文献
Seg. I	ラット	5、20、50 mg/kg/日、 経口投与	雌：交尾前より離乳まで  雄：交配前13週間	雌：5mg/kg群では異常はなかった。50mg群で出生児の体重増加抑制、生存数の減少がみられた。 これは栄養状態が悪いために起こったものと思われた。 雄：5mg/kg群では異常はなかった。 20mg/kg群以上で精巣上体の変性がみられた。 50mg/kg 群で成長抑制、SGOT増加及び受胎率の低下がみられた。	16,37,38)
Seg. II	ラット	10、20、 100mg/kg/ 日、経口投与	妊娠 6～15 日	外表、内臓及び骨格異常の発生頻度の増加が100mg/kg群でみられたが、10及び20mg/kg群では異常はみられなかった。	37-39)
	マウス	10、20、 100mg/kg/ 日、経口投与	妊娠6 ～15日	胎児成長の遅延及び少数の出生児に口蓋裂が100mg/kg群でみられた。10及び20mg/kg群では異常はみられなかった。	37-39)

(3) 生殖発生毒性試験  
(つづき)

	動物種	投与量・ 投与経路	期間	結果	参考 文献
Seg.III	ラット	7、70 mg /kg/日、 混餌投与	妊娠16 日目よ り離乳 まで	7mg/kg群では異常なし。 70mg/kg群で母動物、出生児ともに毒性がみられた。 交叉哺育実験では、出生児に対する毒性が、正常母動物から出生し、投与母動物に哺育された出生児にみられた。これは乳汁移行を示唆する所見と考えられる。	38)

(4) その他の特殊毒性

① 変異原性試験

1) 彷徨試験 (Fluctuation test, *in vitro*) <sup>65)</sup>

指示菌として、ネズミチフス菌のTA1535、TA1537及びTA1538を使用し、代謝活性化を行わない系では最高用量を2.500µg/mLとし、以下1.250、0.500、0.250、0.125µg/mLの濃度で、代謝活性化を行う系では最高用量を2.500µg/mLとし、以下1.250、0.500µg/mLの濃度で試験を実施した。陽性対照物質としてBenzo [a] pyrene を用いた。

その結果、本薬は2.500µg/mL以下の用量ではラット肝ミクロソームによる代謝活性化の有無に関らず陰性であった。これ以上の濃度ではバクテリアの生育阻害がみられた。

2) 復帰突然変異試験 (*in vitro*) <sup>66)</sup>

指示菌として、ネズミチフス菌のTA1535、TA1537、TA98及びTA100、大腸菌のWP2uvrAを使用し、独立した2回の試験を実施した。第1回目の試験では最高用量を5000µg/プレートとし、以下1667、556、185、62µg/プレート、第2回目の試験では最高用量を100µg/プレートとし、以下50、25、12.5、6.25µg/プレート濃度でプレート法により行った。その結果、S-9mix存在下及び非存在下の両条件で突然変異原性を示さなかった。

3) マウスリンフォーマTK試験 (*in vitro*) <sup>67)</sup>

マウスリンフォーマL5178Y tk+/- 3.2.7.c株を用いて、独立した2回の試験を実施した。第1回目の試験では最高用量を1500µMとし、-S9群では5.9×10<sup>-3</sup>µMまで、+S9群では12×10<sup>-3</sup>µMまで実施した。第2回目の試験では、-S9群は最高用量を12µMとし、0.35µMまで、+S9群は最高用量を45µMとし、1.2µMまで実施した。その結果、S-9mix存在下及び非存在下の両条件で突然変異原性を示さなかった。

(4) その他の特殊毒性  
(つづき)

4) マウス小核試験<sup>68)</sup>

マウス骨髄を用いた小核試験を行った。投与量はマウスを用いた用量設定急性毒性試験より、500mg/kg/日の2回投与とし、24時間間隔で強制経口投与して、最終投与後24時間目に骨髄を採取し評価を行った。

その結果、雌雄とも500mg/kg/日の2回経口投与によっても小核出現率は上昇せず、本薬は*in vivo*で染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

② がん原性試験<sup>69)</sup>

動物種	投与量・投与経路	期間	結果
マウス	5、12.5、30mg/kg/日、 混餌投与	2年間	低・中用量群とも異常はなく、高用量群でわずかな変化がみられたのみであった。雄では体重増加抑制がみられ、雌では死亡率の増加がみられた。  病理検査では高用量群で胃炎がみられた。腫瘍発生率に用量相関性はみられず、この条件下で発がん性はないものと考えられた。
ラット	5、12.5、30mg/kg/日、 混餌投与	2年間	高用量群で体重減少、死亡率の増加及び雄に後肢麻痺がみられ、また、雌に臏出血がみられた。  血液学的検査で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少及び網状赤血球数、白血球数の増加がみられた。  生化学検査で高用量群のみにGOT、BUN、AL-Pの上昇がみられた。病理検査では眼、肺、生殖器、骨格筋、脾臓及びリンパ節で用量相関性のある変化がみられた。  低用量群の生殖器、肺及び骨格筋に中等度の変化がみられた。腫瘍発生率に用量相関性はみられず、この条件下で発がん性はないものと考えられた。

ラットがん原性試験においてみられた眼の変化は、網膜変性、網膜の浮腫及び水晶体の混濁であった。本剤はクロロキンと類似した眼障害の所見を示すが、その発現機序についての類似性は不明である。また、毒性学的にこれらの所見は注意すべきものとする。

本薬の眼障害所見は12.5及び30mg/kg/日の用量を6ヵ月以上長期に渡って投与することによって発現するものであり、通常の臨床使用時に発現する可能性は低いものと考えられる。また、他のメフロキン製剤のFDA 公開資料によると、クロロキンの長期投与でヒトの網膜変性がみられたが、本薬にはみられないとされている。

③ 光毒性試験<sup>43)</sup>

マウス及びブタを用いた光毒性試験では陰性であった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	有効期間：5年
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	6錠（PTP）
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ラリアム（国内未発売） 同効薬：アトバコン・プログアニル塩酸塩、アルテメテル・ルメファントリン、プリマキンリン酸塩
X-7.	国際誕生年月日	1985年9月（スイス）
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2001年4月4日 承認番号：21300AMY00125000号
X-9.	薬価基準収載年月日	2005年4月1日
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2012年10月1日
X-12.	再審査期間	2001年4月4日～2011年4月3日（10年間）
X-13.	長期投与の可否	該当しない
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6419003F1039
X-15.	保険給付上の注意	本剤を予防目的で使用した場合、保険給付されない。

## X I . 文 献

### X I -1. 引用文献

1. 引用文献
- 1) White NJ and Plorde JJ: ハリソン内科書 第12版. 廣川書店; 1994. p. 1435-48.
- 2) Webster LT Jr: グッドマン・ギルマン薬理書 薬物治療の基礎と臨床 第8版. 廣川書店; 2013. p. 1193-219.
- 3) Gentilini M, et al.: 熱帯医学. 中山書店; 1997. p. 97-128.
- 4) 中林敏夫 ほか: 寄生虫病学 第2版. 金芳堂; 1994. p. 52-7.
- 5) World Health Organization: WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD 1997; 72: 269-76.
- 6) 大友弘士: 予防医 1993; 35(12): 17-23.
- 7) 大友弘士: 治療学 1997; 31(1): 55-60.
- 8) Dixon KE, et al.: Trans R Soc Trop Med Hyg 1982; 76(5): 664-7.
- 9) 神原廣二: 現代医療 1990; 22(1): 386-9.
- 10) 清水直子 ほか: 臨眼 1994; 48(5): 920-2.
- 11) 岡田佳子 ほか: 皮膚診療 1994; 16(7): 589-92.
- 12) 北野義和 ほか: 治療学 1997; 31(1): 97-100.
- 13) Harinasuta T, et al.: Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21(4): 552-7.
- 14) Ohnmacht CJ, et al.: Med Chem 1971; 14(10): 926-8.
- 15) Pearlman EJ, et al.: Am J Trop Med Hyg 1980; 29(6): 1131-7.
- 16) UNDP/World Bank /WHO: Bull World Health Organ 1983; 61(2): 169-78.
- 17) Harinasuta T, et al.: Bull World Health Organ 1983; 61(2): 299-305.
- 18) Kofi Ekue JM, et al.: Bull World Health Organ 1983; 61(4): 713-8.
- 19) Jose-Maria de Souza: Bull World Health Organ 1983; 61(5): 815-20.
- 20) 久光製薬社内資料. Mephaquin250Lactab Development Report.
- 21) 久光製薬社内資料. MEPHAQUIN Lactab-Orphan Drug Application.
- 22) Search Orphan Drug Designations and Approvals.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
- 23) World Health Organization: Model List of Essential Medicines. 22nd List. 2021. p. 22-3.
- 24) World Health Organization: Drugs used in Parasitic Diseases, Second edition. 1995. p. 44-5.
- 25) Crevoisier C, et al.: Eur J Clin Pharmacol 1997; 53(2): 135-9.
- 26) World Health Organization: WORLD HEALTH ORGANIZATION TECHNICAL REPORT SERIES. No.529. 1973. p. 30-54.
- 27) World Health Organization: INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH. 2000. p. 17-41, 67-85.
- 28) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠275承認時評価資料, 第I相単回投与試験.
- 29) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠275承認時評価資料, 第I相分割投与試験.
- 30) 田辺和裕: 治療 1999; 81(7): 2065-9.
- 31) Schmidt LH, et al.: Antimicrob Agents Chemother 1978; 13(6): 1011-30.
- 32) Fitch CD, et al.: Antimicrob Agents Chemother 1979; 15(2): 258-62.
- 33) Oduola AMJ, et al.: Lancet 1987; 330(8571): 1304-5.
- 34) Wesche DL and Black J: J Trop Med Hyg 1990; 93(3): 153-9.

X I -1. 引用文献  
(つづき)

- 35) Basco LK, et al.: Br J Clin Pharmacol 1992; 33(5): 517-20.
- 36) Mu JY, et al.: Drug Metab and Dispos 1975; 3(3): 198-210.
- 37) Sweeney TR: Med Res Rev 1981; 1(3): 281-301.
- 38) 久光製薬社内資料. 生殖発生毒性試験.
- 39) Karbwang J and White NJ: Clin Pharmacokinetics 1990; 19(4): 264-79.
- 40) Edstein MD, et al.: Chemotherapy 1988; 34(3): 165-9.
- 41) Rozman RS, et al.: Drug Metab and Dispos 1978; 6(6): 654-8.
- 42) Fontaine F, et al.: Life Sci 2000; 66(22): 2193-212.
- 43) Jauch VR, et al.: Arzneimittelforschung 1980; 30(1): 60-7.
- 44) World Health Organization : INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH 2000. p. 67-85.
- 45) Luzzi GA, et al.: Drug Saf 1993; 8(4): 295-311.
- 46) Rouveix B, et al.: Ann Intern Med 1989; 110(7): 577-8.
- 47) Palmer KJ, et al.: Drugs 1993; 45(3): 430-75.
- 48) Gossi U, et al.: Schweiz med Wschr 1987; 117 (Suppl. 22): 31.
- 49) White NJ: BMJ 1994; 308(6924): 286-7.
- 50) Baune B, et al.: Drug Metab Dispos 1999; 27(5): 565-8.
- 51) Coker SJ, et al.: Br. J. Pharmacol 1998; 123(Suppl): 88P.
- 52) Nosten F, et al.: Lancet 1993; 341(8852): 1054-6.
- 53) CDC: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50(9): 169-70, 179.
- 54) Wittes RC, et al.: CMAJ 1995; 152(4): 515-7.
- 55) Human rabies prevention-United States: MMWR Recomm Rep 1999; 48(RR-1): 1-21.
- 56) McBride SR, et al.: Lancet 1997; 349(9045): 101.
- 57) Lobel HO, et al.: JAMA 1991; 265(3): 361-4.
- 58) Lobel HO, et al.: Lancet 1993; 341(8849): 848-51.
- 59) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠 275 承認時評価資料, 一般薬理作用.
- 60) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠275承認時評価資料, 一般薬理作用.
- 61) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠 275 承認時評価資料, ラット急性毒性試験.
- 62) 久光製薬社内資料. 急性毒性試験.
- 63) 久光製薬社内資料. メファキン「ヒサミツ」錠 275 承認時評価資料, ラット1ヵ月間経口投与毒性試験及び回復性試験.
- 64) 久光製薬社内資料. 亜急性・慢性毒性試験.
- 65) Schupbach ME: Mutat Res 1979; 68(1): 41-9.
- 66) 久光製薬社内資料. 復帰突然変異試験.
- 67) 久光製薬社内資料. マウスリンフォーマTK試験.
- 68) 久光製薬社内資料. マウス小核試験.
- 69) 久光製薬社内資料. がん原性試験.

X I -2. その他の参考文献

- ①ラリアム添付文書 (Hoffmann-La Roche社 1994年08月改訂)
- ②メファキン患者向け説明文書 (Mepha AG社 Aesch/BL 作成)

X I -3. 文献請求先

久光製薬株式会社 お客様相談室  
〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号  
TEL. 0120-381332  
FAX. (03)5293-1723  
受付時間/9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)  
医療関係者向けホームページ  
<https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html>

## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況 (2001年10月現在)

外国における使用状況及び主要国での用法・用量、効能・効果等  
スイス、東南アジア、東西アフリカ、中東及び南アメリカなどで販売さ  
れている。

また、1987年には米国FDA に希少疾病用医薬品として申請され（指定日  
1987年7月22日）、米国大使館及び米国平和部隊に本剤が供給されると  
ともにWHO、各国政府及び民間救援組織に対して供給が行われている。

国名	承認年月日
バーレーン	1993年4月14日
バングラディシュ	1996年1月1日
ブラジル	1999年5月4日
中国	1995年10月11日
コロンビア	1997年7月28日
コンゴ	1992年7月22日
コスタリカ	1995年11月14日
チェコ	1999年4月21日
エクアドル	1992年9月1日
エルサルバドル	1994年1月26日
ガボン	1995年6月12日
グアテマラ	1993年5月18日
ガイアナ	1993年10月21日
ホンジュラス	1996年4月10日
香港	1992年12月8日
イスラエル	1996年6月1日
コートジボアール	1992年10月21日
ヨルダン	1997年10月28日
ケニア	1994年3月25日
クウェート	1993年6月1日

国名	承認年月日
ラトビア	1996年6月6日
マダガスカル	1992年12月30日
マレーシア	1991年5月1日
マルタ	1994年9月5日
ミャンマー	1986年2月1日
オマーン	1995年11月14日
パナマ	1994年4月19日
ペルー	1997年1月29日
ポルトガル	1999年3月5日
サウジアラビア	1992年10月1日
セネガル	1995年2月22日
シンガポール	1988年7月1日
スイス	1985年12月9日
タンザニア	2000年7月8日
タイ	1991年3月6日
トーゴ	1995年11月28日
トリニダードトバゴ	1994年9月16日
ウガンダ	1997年1月1日
アラブ首長国連邦	1987年2月2日
ベトナム	1993年1月1日

## XIII. 備考

### メファキン「ヒサミツ」錠275をのまれる方へ

#### 【マラリアについて】

マラリアは、マラリア原虫がヒト赤血球に寄生することによって引き起こされる感染症です。

マラリアの種類としては、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫の4種類があります。

これらマラリアの臨床症状は以下のとおりです。

- ・熱帯熱マラリアは潜伏期が5～10日、高熱が持続し、発病初期に適切な治療を開始しないと死に至ることがあります。
- ・三日熱マラリア、卵形マラリアは潜伏期が10～30日、悪寒期、灼熱期、発汗期が明瞭に区別される特有の熱発作を48時間ごとに繰り返します。
- ・四日熱マラリアは潜伏期が10～30日、悪寒期、灼熱期、発汗期が明瞭に区別される特有の熱発作を72時間ごとに繰り返します。

#### 【マラリア予防について】

マラリア予防の基本はあくまでも蚊に刺されないようにすることです。

対応の仕方としては、

- ・暗くなってからの外出をさける
- ・外出が避けられないときには長袖・長ズボンを着用する
- ・皮膚の露出部に虫除け剤をスプレーする
- ・エアコン付きで密閉できる部屋で宿泊する
- ・室内で電気式蚊取り線香や蚊取り線香を使用する
- ・蚊帳（特に殺虫剤を染み込ませたもの）を使用するなどを徹底することです。

以上のことを守り、それでもマラリアにかかる危険が高いと予想され、十分な必要性が認められる場合にのみ予防を目的としてクスリをのみます。

この判断については、目的国のマラリア流行状況、旅行スタイル、その他のことなどから専門的な知識が必要です。専門医の意見に従ってクスリをのみことが望まれます。

#### 【滞在場所のマラリアの発生状況について十分に注意してください】

クスリに対するマラリア原虫の耐性（クスリに対して抵抗性を持ち、効かなくなること）は地域によって異なり、かつ年々変化しています。このクスリに対して耐性のあるマラリア原虫が存在する地域では、このクスリが効かない可能性がありますので、医師に渡航先・滞在先を正確に伝えた上でこのクスリの処方を受けてください。

#### 【このクスリについて】

このクスリはメファキン「ヒサミツ」錠275（一般名：メフロキン塩酸塩）で、白色の錠剤です。

このクスリは、人間の赤血球内に侵入したマラリア原虫に対して効果がありますが、感染初期に肝臓に存在するマラリア原虫や、熱帯熱マラリア原虫で、人の体内ではほとんど悪さをしないが、蚊に吸われると他の人に感染させる元になるステージのものには効きません。

#### 【医師に伝え忘れたことはありませんか？】

次のことに心あたりの方は、医師にその旨を伝えてください。

- ・クスリや食物などで、発疹の出たことがある方。
- ・てんかんの方、精神病の方、または以前これらの病気であった方。
- ・腎障害、肝障害、または心臓障害のある方。
- ・妊娠中の方、または授乳中の方。
- ・薬局で買ったクスリも含め、他にクスリをのんでいる方。
- ・どこに渡航するのか、いつから渡航するのか、また、どのくらいの期間、渡航するのか。
- ・年齢、体重について。

#### 【のみかた】

- ・必ず医師または薬剤師の指示に従い、クスリは大量の水（コップ1杯）といっしょにのんでください。また、クスリをのむときは、空腹時をさけてください。（このクスリは空腹時にのみと、食後にのみより吸収が悪くなります）
- ・特に、予防では、マラリア流行地域到着1週間前よりクスリをのみはじめ、1週間間隔（同じ曜日）でのんでください。また、流行地を離れた後も4週間は、同様にのんでください。
- ・予防では、このクスリを原則として12週間までのむことができます。12週間以上にわたって、このクスリをのみなくてはならないときは、必ず医師に相談してください。また、このクスリの望ましくない作用をみるために、検査を受けることをおすすめします。
- ・錠剤は、必ずシートから取り出してのんでください。

#### 【のみ忘れたとき】

- ・のみ忘れたことに気づいたら、できるだけ早く1回分をのんでください。
- ・のみ忘れたときでも、次にのみるときに錠剤の数を増やさずにください。
- ・のみ忘れに気づきのんだ後は、その日から、1週間間隔（同じ曜日）でのんでください。

裏面にこのクスリの注意書きがありますので、必ずご覧ください。

**【クスリをのむときには、以下のことに十分注意してください】**

- ！マラリア予防のクスリとして指示どおりにのんでも、熱帯熱マラリアではクスリが効きにくくなりつつあるので発病することもあります。また、三日熱マラリア、卵形マラリアではこのクスリをのんだ後に、再発（初発のときにまだ予防のクスリをのんでいれば、それで抑えられて発病に至らず、その後の再発が初発と認識されることがある）により発病することがあります。したがって、マラリア流行地域に滞在した後、原因不明の発熱があった場合は、マラリアの可能性を疑い、すぐに医師の診療を受けるようにしてください。
- ！クスリをのんでいる間、および最後にクスリをのんでから3ヵ月間は必ず避妊してください。
- ！車の運転、飛行機の操縦、高所での作業、危険を伴う機械の操作、潜水行為などはクスリをのんでいる間、および最後にクスリをのんでから4週間は行わないでください。
- ！他の病院などを受診する場合、必ずこのクスリをのんでいることを伝えてください。特に渡航先の病院を受診する際は、「服薬告知書」を医師に見せてください。
- ！他からもらったクスリを、医師に相談せずにのまないでください。
- ！クスリをのんでいる間は、アルコール性飲料またはグレープフルーツジュースは避けてください。
- ！クスリをのんで、何か変だなと感じたら、すぐ医師または薬剤師に相談してください。

**【副作用について】**

クスリは人によって目的の効果以外に、望ましくない作用が出る場合もあります。

**①次のような症状に気づいたら、クスリをのむのを止めてすぐに医師か薬剤師に連絡してください。**

- ・ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症  
症 状：高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれるなど
- ・瘰れん  
症 状：めまい、ふらつき、頭痛、ふるえ、手足のしびれ感、顔や手足の筋肉のびくつき、また、一時的にボーッと意識が薄れるなど
- ・さく乱  
症 状：もうろう状態など
- ・幻覚・妄想  
症 状：実際にはないものが、あるように見えるなど
- ・肺炎  
症 状：咳がでる、痰がでる、のどの痛み・腫れ、発熱、息切れがする、息苦しくなるなど
- ・肝炎  
症 状：白目や皮膚が黄色くなる、体がかゆい、黄褐色尿（泡まで黄色い）、淡黄色便、発熱、次第に強くなる倦怠感、関節が痛い、ぶつぶつ様の発疹、食欲がなくなる、気分が悪くなるなど
- ・呼吸困難  
症 状：息切れなど
- ・循環不全  
症 状：胸が苦しくなるなど

- ・心ブロック  
症 状：めまい、どろき、胸が痛む、胸部の不快感、脈が跳ぶような感じなど
- ・脳 症  
症 状：頭痛、嘔吐、意識障害など

**②次のような症状に気づいたら、なるべく早めに医師に相談してください。**

- ・頭痛、めまい、ふらつき、まっすぐ立てない、眠気、睡眠障害（眠れない、おかしな夢をみる）、感情不安定、失神、落ちつかない、精神病様症状、もの忘れ、疲労感、異常感覚（ビリビリ感、むずむず感など）
- ・筋肉痛、関節のはれ・痛み、アキレス腱のはれ、行動障害、手足の違和感（しびれ、ふるえ・こわばり・筋力低下などの運動障害、知覚障害など）など
- ・低血圧（疲労感など）、高血圧（発汗など）、突然の窒息感、普段と脈の打ち方が違う・脈の打ち方がおかしい、胸の痛み・不快感など
- ・かゆみ、発疹、皮膚が赤くなる、水疱など
- ・はきけ、腹部膨満感、胃の不快感、下痢、腹痛、食欲がない、便秘、消化不良、舌のむくみ、歯肉のはれ、口内炎など
- ・ものが見にくい、音が聞きとりにくい、耳鳴など
- ・頭髪が抜ける、顔のむくみ
- ・多汗、発熱、さむけ、鼻血

**③他にも何か変だなと感じたら、すぐに医師か薬剤師に相談してください。**

渡航先にてこのような症状に気づいたら、現地の病院にて医師に「服薬告知書」を見せて、このクスリをのんでいることを伝えてください。

もっと詳しく知りたいときは当院の医師または薬剤師におたずねください。

製造販売元  
**久光製薬株式会社**  
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

2608HZ

## 服薬告知書

### お医者様へ

私はマラリア感染の予防のため、WHOが必須薬剤に指定している、メフロキン塩酸塩というキノリンメタノール誘導体を服用しています。

このクスリで知られている主な副作用は、嘔気、腹部膨満感、胃部不快感、めまい、ふらつき、頭痛、蕁麻疹、精神障害、平衡感覚異常等です。

血液学的には、AST(GOT)、ALT(GPT)、CK、TTT、ZTT、好酸球の上昇があります。

このクスリの血液中濃度半減期は、およそ16日です。

※このクスリを飲んでいる間、病医院にかかる方は、お医者様に本告知書を見せて、このクスリを飲んでいる事をお伝えください。

2608HZ

### Dear Doctors,

I am taking a quinolin methanol derivative called "mefloquine hydrochloride," which is designated as one of the essential drugs by WHO, for prophylaxis against infection of malaria.

Major adverse drug reactions known with the drug are nausea, abdominal distension NOS, gastric discomfort, dizziness, light-headedness, urticaria, mental disorder, abnormal sense of equilibrium, etc.

As for blood findings, elevation of AST(GOT), ALT(GPT), CK, TTT, ZTT and eosinophil can be induced by the drug.

The biological half life ( $T_{1/2}$ ) of "mefloquine hydrochloride" is approximately 16 days.

### Señores Doctores.

Yo he tomado la medicina quinolin metanol inductor llamado "ácido clorhídrico mefloquine" para la prevención de la infección contra la malaria, que es designado medicamento indispensable por el WHO.

Los efectos secundarios principales que se conoce de dicha medicina son, náusea, distensión abdominal, gástrico desagradable, vértigo, tambaleo, dolor de cabeza, urticaria, deficiente mental, sentido del equilibrio anormal, etc.

Según la hematología, se puede localizar la elevación de AST(GOT), ALT(GPT), CK, TTT, ZTT, leucocito.

La concentración sanguínea media biológica ( $T_{1/2}$ ) del "ácido clorhídrico mefloquine" es aproximadamente de 16 días.

