2022 年 9 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号　876419

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗マラリア剤
アトバコン・プログアニル塩酸塩錠

マラロン配合錠
マラロン小児用配合錠

Malarone Combination Tablets
Malarone Pediatric Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	マラロン配合錠 1錠中にアトバコン250mg及びプログアニル塩酸塩100mgを含有する。 マラロン小児用配合錠 1錠中にアトバコン62.5mg及びプログアニル塩酸塩25mgを含有する。
一般名	和名：アトバコン（JAN）/プログアニル塩酸塩（JAN） 洋名：Atovaquone（JAN）/Proguanil Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	マラロン配合錠 製造販売承認年月日：2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2013年2月22日 発売年月日：2013年2月22日 マラロン小児用配合錠 製造販売承認年月日：2016年3月28日 薬価基準収載年月日：2016年5月25日 発売年月日：2016年6月27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 ・・・ **1**
1．開発の経緯 ・・・ 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 ・・・ 2

Ⅱ．名称に関する項目 ・・・ **4**
1．販売名 ・・・ 4
（1）和名 ・・・ 4
（2）洋名 ・・・ 4
（3）名称の由来 ・・・ 4
2．一般名 ・・・ 4
（1）和名（命名法） ・・・ 4
（2）洋名（命名法） ・・・ 4
（3）ステム ・・・ 4
3．構造式又は示性式 ・・・ 4
4．分子式及び分子量 ・・・ 4
5．化学名（命名法） ・・・ 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ・・・ 5
7．CAS登録番号 ・・・ 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 ・・・ **6**
1．物理化学的性質 ・・・ 6
（1）外観・性状 ・・・ 6
（2）溶解性 ・・・ 6
（3）吸湿性 ・・・ 6
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 ・・・ 6
（5）酸塩基解離定数 ・・・ 7
（6）分配係数 ・・・ 7
（7）その他の主な示性値 ・・・ 7
2．有効成分の各種条件下における安定性 ・・・ 7
3．有効成分の確認試験法 ・・・ 8
4．有効成分の定量法 ・・・ 8

Ⅳ．製剤に関する項目 ・・・ **9**
1．剤形 ・・・ 9
（1）剤形の区別、外観及び性状 ・・・ 9
（2）製剤の物性 ・・・ 9
（3）識別コード ・・・ 9
（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 ・・・ 9
2．製剤の組成 ・・・ 9
（1）有効成分（活性成分）の含量 ・・・ 9
（2）添加物 ・・・ 9
（3）その他 ・・・ 9
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ・・・ 9
4．製剤の各種条件下における安定性 ・・・ 10
5．調製法及び溶解後の安定性 ・・・ 10
6．他剤との配合変化（物理化学的変化） ・・・ 10
7．溶出性 ・・・ 10
8．生物学的試験法 ・・・ 10
9．製剤中の有効成分の確認試験法 ・・・ 11
10．製剤中の有効成分の定量法 ・・・ 11
11．力価 ・・・ 11
12．混入する可能性のある夾雑物 ・・・ 11
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ・・・ 11
14．その他 ・・・ 11

Ⅴ．治療に関する項目 ・・・ **12**
1．効能又は効果 ・・・ 12
2．用法及び用量 ・・・ 12
3．臨床成績 ・・・ 14
（1）臨床データパッケージ ・・・ 14
（2）臨床効果 ・・・ 16
（3）臨床薬理試験 ・・・ 22
（4）探索的試験 ・・・ 23
（5）検証的試験 ・・・ 24
（6）治療的使用 ・・・ 46

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ・・・ **48**
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ・・・ 48
2．薬理作用 ・・・ 48
（1）作用部位・作用機序 ・・・ 48
（2）薬効を裏付ける試験成績 ・・・ 49
（3）作用発現時間・持続時間 ・・・ 51

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ・・・ **52**
1．血中濃度の推移・測定法 ・・・ 52
（1）治療上有効な血中濃度 ・・・ 52
（2）最高血中濃度到達時間 ・・・ 52
（3）臨床試験で確認された血中濃度 ・・・ 52
（4）中毒域 ・・・ 58
（5）食事・併用薬の影響 ・・・ 58
（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 ・・・ 59
2．薬物速度論的パラメータ ・・・ 61
（1）解析方法 ・・・ 61
（2）吸収速度定数 ・・・ 61
（3）バイオアベイラビリティ ・・・ 61
（4）消失速度定数 ・・・ 61
（5）クリアランス ・・・ 61
（6）分布容積 ・・・ 62
（7）血漿蛋白結合率 ・・・ 62
3．吸収 ・・・ 62
4．分布 ・・・ 63
（1）血液－脳関門通過性 ・・・ 63
（2）血液－胎盤関門通過性 ・・・ 63
（3）乳汁への移行性 ・・・ 63
（4）髄液への移行性 ・・・ 63
（5）その他の組織への移行性 ・・・ 63
5．代謝 ・・・ 64
（1）代謝部位及び代謝経路 ・・・ 64
（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ・・・ 64
（3）初回通過効果の有無及びその割合 ・・・ 65

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 …… 65
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ …… 65
6. 排泄 …… 66
(1) 排泄部位及び経路 …… 66
(2) 排泄率 …… 66
(3) 排泄速度 …… 66
7. トランスポーターに関する情報 …… 66
8. 透析等による除去率 …… 66

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 67
1. 警告内容とその理由 …… 67
2. 禁忌内容とその理由 …… 67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 68
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 68
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 69
(1) 合併症・既往歴等のある患者 …… 69
(2) 腎機能障害患者 …… 69
(3) 肝機能障害患者 …… 69
(4) 生殖能を有する者 …… 69
(5) 妊婦 …… 70
(6) 授乳婦 …… 70
(7) 小児等 …… 70
(8) 高齢者 …… 70
7. 相互作用 …… 71
(1) 併用禁忌とその理由 …… 71
(2) 併用注意とその理由 …… 71
8. 副作用 …… 72
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 72
(2) その他の副作用 …… 72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 78
10. 過量投与 …… 78
11. 適用上の注意 …… 78
12. その他の注意 …… 79
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 79
(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 79

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 80
1. 薬理試験 …… 80
(1) 薬効薬理試験 …… 80
(2) 副次的薬理試験 …… 80
(3) 安全性薬理試験 …… 80
(4) その他の薬理試験 …… 80
2. 毒性試験 …… 80
(1) 単回投与毒性試験 …… 80
(2) 反復投与毒性試験 …… 81
(3) 生殖発生毒性試験 …… 82
(4) その他の特殊毒性 …… 83

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 85
1. 規制区分 …… 85
2. 有効期間又は使用期限 …… 85
3. 貯法・保存条件 …… 85
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 85
(1) 薬局での取扱い上の留意点について …… 85
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） …… 85
(3) 調剤時の留意点について …… 85
5. 承認条件等 …… 86
6. 包装 …… 86
7. 容器の材質 …… 86
8. 同一成分・同効薬 …… 86
9. 国際誕生年月日 …… 86
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 86
11. 薬価基準収載年月日 …… 86
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 86
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 86
14. 再審査期間 …… 87
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 87
16. 各種コード …… 87
17. 保険給付上の注意 …… 87

ⅩⅠ. 文献 …… 88
1. 引用文献 …… 88
2. その他の参考文献 …… 89

ⅩⅡ. 参考資料 …… 90
1. 主な外国での発売状況 …… 90
2. 海外における臨床支援情報 …… 94
(1) 妊婦に関する海外情報 …… 94
(2) 小児等に関する記載 …… 95

ⅩⅢ. 備考 …… 96
その他の関連資料 …… 96

略語一覧

ALT　：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC　：血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$　：無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CDC　：アメリカ疾病予防管理センター
CL/F　：全身クリアランス
CLcr　：Creatinin Clearance（クレアチニンクリアランス）
Cmax　：最高血中濃度
Cmin,ss　：定常状態における最低血漿中濃度
Css　：定常状態における血漿中濃度
DHFR　：ジヒドロ葉酸レダクターゼ
EC_{50}　：Effective Concentration in 50%（50%有効濃度）
ED_{50}　：Effective dose in 50%（50%有効量）
EM　：Extensive Metabolizer
FCT　：Fever Clearance Time（発熱消失時間）
IC_{50}　：Inhibitory Concentration in 50%（50%阻害濃度）
ID_{50}　：Inhibitory dose in 50%（50%阻害量）
IgA　：免疫グロブリンA
IgG　：免疫グロブリンG
IM　：Intermediate Metabolizer
ITT　：治験薬の投与を受けたすべての被験者を含む集団
MedDRA　：ICH 国際医薬用語集
PCR　：Polymerase Chain Reaction
PCT　：Parasite Clearance Time（原虫消失時間）
PM　：Poor Metabolizer
PP　：治験実施計画書に適合した解析対象集団
SD　：標準偏差
$t_{1/2}$　：血中濃度半減期
tmax　：最高血漿中濃度到達時間
V/F　：みかけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

マラリアはエイズ、結核とならび世界三大感染症の一つであり、年間感染者数は 1.5～3.0 億人、死亡者は 24～64 万人と推定されている。一方で、現在、国内において自然発生はなく、感染者は年間 100 名前後の輸入感染例のみであるが、その診断、治療を適切に対応できる医療機関が限られているのが現状で、熱帯熱マラリアの重症化による死亡例も散見されている。近年では、アフリカや南米アマゾン等の高度マラリア流行地へも日本人渡航者の数が増えている。

非熱帯熱マラリアでは重症化することはまれであるが、熱帯熱マラリアは、重症化しやすく、発症してから 5～6 日間無治療、あるいは不適切な治療で経過すると、痙攣や昏睡等の脳症、急性呼吸窮迫症候群/肺水腫、急性腎不全、重症貧血、循環不全によるショック、電解質異常、代謝性アシドーシス等の重篤な症状や合併症を呈し（重症マラリア）、最終的に死に至ることがある。このため治療と同様に予防に対しても、防蚊対策とともに薬剤の必要性が認められている。

アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠は GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発した抗マラリア薬であり、1990 年代に最初にマラリアに対する治療薬として開発され、1996 年に英国で最初に承認を取得し、その後予防の適応も取得している。アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠には、1 錠中にアトバコン/プログアニル塩酸塩を 250mg/100mg 含有する製剤（以下、配合錠）と 62.5mg/25mg 含有する製剤（以下、小児用配合錠）が存在し、それぞれ世界約 70 カ国及び約 50 カ国で承認を取得している（2015 年 11 月時点）。

海外では、マラリアに対する治療及び予防として、アメリカ疾病予防管理センター（CDC）、英国健康保護庁（HPA）及び世界保健機構（WHO）が推奨しており、標準薬剤として位置づけられている。本邦でも、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いという評価がなされ、2010 年に厚生労働省から開発の要請を受けて開発に着手した。

配合錠及び小児用配合錠の有効成分の一つであるアトバコンは、ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制薬として、国内で 2012 年 1 月に承認を取得した。また、もう一つの有効成分であるプログアニル塩酸塩は、国内では未承認であるが、海外でマラリア予防薬として使用されている。プログアニル塩酸塩は新有効成分であるため、日本人における臨床試験を実施することが望ましいと考えられたが、日本でのマラリア患者は年間約 100 人と少数のため、治験の実施は困難と考えられた。海外臨床データではマラリア治療及び予防に対し、その有効性と忍容性は認められている。そのため、厚生労働省医政局研究開発振興課及び厚生労働省医薬食品局審査管理課より、既存の海外臨床試験データ及び厚生労働科学研究費補助金・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（熱帯病治療研究班）における日本人の使用経験を通じたデータを用いることにより、新たに臨床試験の実施は不要と判断された。こうした経緯より、配合錠の海外既存データ及び熱帯病治療薬研究班による日本人の使用経験に基づき国内での申請を行い、2012 年 12 月にマラリアを適応とする薬剤として承認を取得した。

小児用配合錠の開発に関しては、配合錠の審査の過程で、医薬品医療機器総合機構より、「WHO 及び英国での勧告、本邦におけるマラリア予防ガイドライン[1)] において、マラリア流行地域へ小児を帯同することは避けるべきと記載されているが、やむを得ない事情により小児を帯同させる可能性は完全には否定できないと考えること、海外では体重 5kg 以上 11kg 未満の小児に対するマラリア治療及び体重 11kg 以上 40kg 以下の小児に対するマラリア予防の承認が得られており、また小児用製剤が存在し、小児の用法及び用量が設定されているにもかかわらず、本邦では小児に対する治療及び予防の選択肢がないことは公衆衛生上の観点から適切ではなく、小児用製剤の国内導入を速やかに行うべきであると考える。」との意見が出された。

上記意見を受け、グラクソ・スミスクライン社で小児用配合錠の開発について検討した結果、マラリア流行地域への小児帯同は現実的に行われていること、配合錠が適応を有していない低体重の小児に対して国内ではマラリア治療薬・予防薬ともに承認されていないこと、更に極めて少数例ではあるが低体重の小児マラリア感染例が報告されていることから、小児用配合錠を開発することとした。海外臨床試験成績において、小児用配合錠の体重 5kg 以上 11kg 未満の小児に対するマラリアの治療効果及び体重 11kg 以上 40kg 以下の健康小児に対するマラリアの予防効果が既承認の配合錠と同様であることが示されたことから、配合錠の用法及び用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請及び小児用配合錠の剤形追加（用法及び用量の変更を含む）に係る製造販売承認申請を行い、2016 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠はアトバコンとプログアニル塩酸塩の配合錠であり、マラリアに対する治療及び予防薬である。
   （「Ⅳ．製剤に関する項目　2．製剤の組成」、「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照）

2. 薬剤耐性株を含むマラリア原虫に対し、相乗的な抗マラリア原虫活性を示す。
   （「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 成人ならびに小児において抗マラリア抗体の有無に関係なく治療*ならびに予防効果**が認められた。
   *治癒率（成人：98.4-100%、小児：93.8-100%）
   **予防成功率（ITT 解析、成人：69-100%、小児：90-92%）
   （「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　（2）臨床効果」の項参照）

4. マラリア流行地に渡航する 24～48 時間前から服用を開始し、流行地を離れた後は 7 日間の継続投与となる。（「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」の項参照）

5. ヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がないため、ヒプノゾイトが形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、ヒプノゾイトに対する活性を示す薬剤による治療を考慮する必要がある。（「Ⅴ．治療に関する項目　1．効能又は効果」の項参照）

6. 副作用の概要は下記の通りである。
   治療：
   マラリアの成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 436 例中、202 例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 74 例（17%）、悪心 54 例（12%）、嘔吐 54 例（12%）、頭痛 44 例（10%）であった。（承認時）
   マラリアの小児患者（3～12 歳）を対象とした海外臨床試験において、総症例 115 例中、27 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐 11 例（10%）、そう痒症 7 例（6%）であった。（承認時）
   マラリアの小児患者（体重 5kg 以上 11kg 未満）を対象とした海外臨床試験において、総症例 100 例中、11 例（11%）に副作用が報告されている。その内訳は、下痢 6 例（6%）、嘔吐 2 例（2%）、咳嗽、そう痒症、便秘各 1 例（1%）であった。（承認時）
   マラリア治療（成人及び 11kg 以上の小児）における国内使用成績調査において、7 例中 3 例（42.9%）に副作用が報告された。その内訳は、嘔吐 2 例（28.6%）、悪心、下痢、肝機能異常、蕁麻疹各 1 例（14.3%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。

予防：
健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 10 週間）において、総症例 381 例中、64 例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 18 例（5%）であった。（承認時）
健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 12 週間）において、総症例 125 例中、52 例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 39 例（31%）、頭痛 17 例（14%）、嘔吐 9 例（7%）であった。（承認時）
健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間 86 日間）において、総症例 165 例中、1 例（1%）に副作用として悪心 1 例（1%）が報告された。（承認時）
健康小児（3 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 28 日）において、総症例 493 例中、149 例（30%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 37 例（8%）、異常な夢 33 例（7%）、口腔内潰瘍形成 29 例（6%）、腹痛 27 例（5%）であった。（承認時）
健康小児（14 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 26 日）において、総症例 511 例中、110 例（22%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 27 例（5%）であった。（承認時）
健康小児（3～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間 23 日間）において、総症例 110 例中、9 例（8%）に副作用が報告されている。その主なものは、下痢 4 例（4%）であった。（承認時）
マラリア予防（成人及び 40kg を超える小児）における国内使用成績調査において、339 例中 24 例（7.1%）に副作用が報告された。その主なものは、下痢 11 例（3.2%）、頭痛、腹部不快感各 3 例（0.9%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

7．重大な副作用
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞、アナフィラキシー、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがある。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用　（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

マラロン配合錠、マラロン小児用配合錠

（2）洋名

Malarone Combination Tablets、Malarone Pediatric Combination Tablets

（3）名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

（1）和名（命名法）

アトバコン（JAN）/プログアニル塩酸塩（JAN）

（2）洋名（命名法）

Atovaquone（JAN）/Proguanil Hydrochloride（JAN）

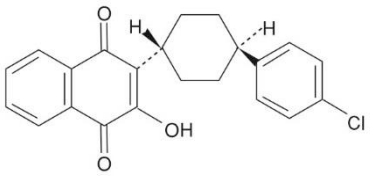
（3）ステム

アトバコン：該当資料なし

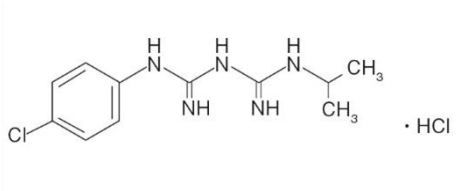
プログアニル塩酸塩：該当資料なし

3. 構造式又は示性式

アトバコン



プログアニル塩酸塩



4. 分子式及び分子量

アトバコン：$C_{22}H_{19}ClO_3$，366.84

プログアニル塩酸塩：$C_{11}H_{16}ClN_5$・HCl，290.19

5. 化学名（命名法）

アトバコン：2-[*trans*-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン

2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone（IUPAC）

プログアニル塩酸塩：1-(4-クロロフェニル)-5-(1-メチルエチル)ビグアニド 一塩酸塩

1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)biguanide monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アトバコン：566C80
プログアニル塩酸塩：336U50

7. CAS 登録番号

アトバコン：95233-18-4
プログアニル塩酸塩：637-32-1

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

アトバコン：本品は黄色の粉末である。

プログアニル塩酸塩：本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

アトバコンの各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性
テトラヒドロフラン	140	溶けやすい
クロロホルム	35	やや溶けやすい
アセトン	10	溶けにくい
酢酸エチル	10	溶けにくい
酢酸（100）	2.0	溶けにくい
1-オクタノール	2.0	溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	1.7	溶けにくい
メタノール	0.8	極めて溶けにくい
アセトニトリル/水混液（4：1）	0.4	極めて溶けにくい
水	$<2\times10^{-4}$	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	$<2\times10^{-4}$	ほとんど溶けない

プログアニル塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性
水	1	極めて溶けにくい
エタノール（99.9）	10	溶けにくい
ジクロロメタン	0.1	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

アトバコン：該当資料なし

プログアニル塩酸塩の各種 pH 緩衝液に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性
0.2mol/L 塩酸・塩化カリウム緩衝液（pH1.2）	1.25	溶けにくい
2mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.5）	2	溶けにくい
0.2mol/L 水酸化ナトリウム・リン酸カリウム緩衝液（pH6.8）	0.125	極めて溶けにくい
0.2mol/L 水酸化ナトリウム・リン酸カリウム緩衝液（pH7.5）	2	溶けにくい

(3) 吸湿性

アトバコン：25℃/75％RH で 14 時間保存後の吸湿量は 0.4％、25℃/90.3％RH で更に 1 時間保存した場合の吸湿量は 1.4％であり、わずかに吸湿性が認められた。

プログアニル塩酸塩：25℃/65％RH の条件下に 24 時間曝露しても、水分量の変動は 0％であり、吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

アトバコン：融点 約 221℃

プログアニル塩酸塩：融点 250～255℃

(5) 酸塩基解離定数

アトバコン：水にほとんど溶けないため、pKa は測定されていない。

プログアニル塩酸塩（遊離塩基）：22.5℃における解離定数 pK_1 及び pK_2 はそれぞれ 2.3 及び 10.4 であった。

(6) 分配係数（log P）

アトバコン：5.3（1-オクタノール/水系）

プログアニル塩酸塩：2.5（1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

1) pH

アトバコン：水にほとんど溶けないため、pH は測定されていない。

プログアニル塩酸塩：0.25%w/v 溶液の 25℃における pH は 5.90 であった。

2) 旋光度

アトバコン及びプログアニル塩酸塩：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アトバコンの安定性試験における保存条件、保存形態、保存期間及び試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 1)	25℃/60%RH	ポリエチレン袋+ファイバードラム	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	変化なし
	30℃/65%RH	ポリエチレン袋+プラスチック容器	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	変化なし
加速試験 1)	40℃/75%RH	ポリエチレン袋+ファイバードラム	0、1、3、6 カ月	変化なし
	40℃/75%RH	ポリエチレン袋+プラスチック容器	0、1、2、3、6 カ月	変化なし
苛酷試験 2) 温度	50℃注 1)	褐色ガラス容器（密栓）	0、3、6、12 カ月	変化なし
苛酷試験 2) 温度/湿度	40℃/75%RH	褐色ガラス容器（開栓）	0、3、6、12 カ月	変化なし
苛酷試験 2) 光	ライトキャビネット注 2)	透明ガラス容器（密栓）（対照：5℃保存）	0、3、6、12 カ月	性状の変化（粉末の表面が黄色からだいだい色へ変色）も認められた。

試験項目

1）性状、結晶形、類縁物質、水分及び含量

2）性状、類縁物質及び含量（測定開始時：滴定法、3 カ月以降：HPLC 法）

注 1）成り行き湿度

注 2）曝光量、可視光：約 1770 万 lx·hr、紫外放射：約 2160W·h/m^2

プログアニル塩酸塩の安定性試験における保存条件、保存形態、保存期間及び試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 1)	30℃/65%RH	PE 袋/HDPE 製容器注 1)	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	変化なし
加速試験 1)	40℃/75%RH	PE 袋/HDPE 製容器注 1)	0、1、2、3、6 カ月	変化なし
苛酷試験 1) 光	曝光注 2)	無包装注 3)	曝光前、曝光後	変化なし

試験項目

1）性状、類縁物質、4-クロロアニリン、乾燥減量及び含量

注 1）ポリエチレン袋/高密度ポリエチレン製容器

注 2）約 25℃で白光蛍光ランプとして総照度 120 万 lx·hr 以上及び近紫外ランプとして総放射エネルギー200W·h/m^2 以上を照射して保存

注 3）ペトリ皿上で実施

3. 有効成分の確認試験法

アトバコン及びプログアニル塩酸塩：赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

アトバコン及びプログアニル塩酸塩：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別、外観及び性状

区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

外観及び性状：

販売名	表	裏	側面	質量	色
マラロン小児用配合錠	 （直径：7.5mm）		 （厚さ：3.0mm）	122mg	淡紅白色
マラロン配合錠	 （直径：11.1mm）		 （厚さ：5.2mm）	484mg	淡紅白色

（2）製剤の物性

該当資料なし

（3）識別コード

マラロン小児用配合錠：GX CG7

マラロン配合錠：GX CM3

（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量

マラロン小児用配合錠：1 錠中にアトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩 25mg を含有する。

マラロン配合錠：1 錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する。

（2）添加物

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 8000

（3）その他

該当しない

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

マラロン配合錠の安定性試験における保存条件、保存形態、保存期間及び試験結果

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		30℃/65%RH	PTP 包装	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	PTP 包装	0、3、6 カ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃[注 1)]	PTP 包装	0、3[注 3)]、6 カ月	変化なし
	光	曝光[注 1)、2)]	PTP 包装	0、3、6 カ月	変化なし

試験項目
長期保存試験、加速試験：性状、溶出試験（アトバコン、プログアニル塩酸塩）、含量（アトバコン、プログアニル塩酸塩）、類縁物質
苛酷試験：性状、硬度、崩壊試験、外観（包装）、含量（アトバコン、プログアニル塩酸塩）、類縁物質、溶出試験（アトバコン、プログアニル塩酸塩）
注 1）湿度は管理せず
注 2）総照度 1500 万 lx·hr 以上の光を照射
注 3）溶出試験は実施せず

マラロン小児用配合錠の安定性試験における保存条件、保存形態、保存期間及び試験結果

試験		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		30℃/65%RH	100 錠/60cc ボトル	0、3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃[注 1)]	PTP 包装	0、3[注 3)]、6 カ月	変化なし
	光	曝光[注 1)、2)]	PTP 包装	0、3、6 カ月	変化なし

試験項目
性状、溶出試験（アトバコン、プログアニル塩酸塩）、含量（アトバコン、プログアニル塩酸塩）、類縁物質
注 1）湿度は管理せず
注 2）総照度 1500 万 lx·hr 以上の光を照射
注 3）溶出試験は実施せず

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

（方法）溶出試験法（パドル法）
（結果）アトバコン及びプログアニル塩酸塩の 45 分間の溶出率は 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

TLC 法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成由来類縁物質の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

〈マラロン配合錠〉
PTP シート：プッシュスルータイプ
プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。

〈マラロン小児用配合錠〉
ボトル：プッシュアンドターンタイプ
プッシュアンドターンタイプ（ボトル）の開け方
・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

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
〈治療〉
5.1 本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がない。
5.2 意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。
5.3 三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者の治療に用いる場合には、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。
5.4 下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。［7.3 参照］
〈予防〉
5.5 渡航先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。［8.4 参照］

（解説）
5.1、5.3 本剤は三日熱マラリア及び卵形マラリアで形成されるマラリア原虫の休眠体に対する効果が期待できないことから記載した。
5.2 重症マラリア患者では経口投与が困難であり、本剤の有効成分であるアトバコンの吸収量が低下するため記載した。
5.4 下痢や嘔吐が本剤の吸収に影響を与え、効果の減弱につながる可能性が考えられるため、関連する情報について記載した。
5.5 本剤を予防投与する際の、一般的な注意事項として記載した。

2. 用法及び用量

治療：
成人
通常、1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与する。
小児
通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。

5～8kg：125mg/50mg
9～10kg：187.5mg/75mg
11～20kg：250mg/100mg
21～30kg：500mg/200mg
31～40kg：750mg/300mg
＞40kg：1000mg/400mg

予防：
成人
通常、1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。

小児
通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。
11～20kg：62.5mg/25mg
21～30kg：125mg/50mg
31～40kg：187.5mg/75mg
＞40kg：250mg/100mg

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択すること。
7.2 本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに 1 日 1 回毎日定められた時刻に投与させること。［16.2.1 参照］
7.3 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること。［5.4 参照］

＜参考＞
1 回あたりの投与量に応じて下記のとおりの製剤及び錠数を用いること。なお、マラロン配合錠とマラロン小児用配合錠の生物学的同等性は示されていない。

【治療】

	体重	1 回投与量		
		アトバコン/プログアニル塩酸塩として	マラロン配合錠	マラロン小児用配合錠
成人	－	1000mg/400mg	4 錠	－
小児	5～8kg	125mg/50mg	－	2 錠
	9～10kg	187.5mg/75mg	－	3 錠
	11～20kg	250mg/100mg	1 錠	－
	21～30kg	500mg/200mg	2 錠	－
	31～40kg	750mg/300mg	3 錠	－
	>40kg	1000mg/400mg	4 錠	－

【予防】

	体重	1 回投与量		
		アトバコン/プログアニル塩酸塩として	マラロン配合錠	マラロン小児用配合錠
成人	－	250mg/100mg	1 錠	－
小児	11～20kg	62.5mg/25mg	－	1 錠
	21～30kg	125mg/50mg	－	2 錠
	31～40kg	187.5mg/75mg	－	3 錠
	>40kg	250mg/100mg	1 錠	－

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

（治療）

試験番号	試験概要
第Ⅰ相	
MAL116441	日本人健康成人男性を対象に本剤、アトバコン内用懸濁液を食後に単回経口投与したときの薬物動態の検討
115-132	外国人健康成人を対象に本剤とアトバコン、プログアニル塩酸塩を絶食下で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティの検討
MALB1002	外国人健康成人男女を対象に本剤とアトバコン、プログアニル塩酸塩を絶食下で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティの検討
H58-001	外国人健康男性成人を対象にアトバコンの各種用量を絶食下で単回漸増経口投与したときの薬物動態の検討
115-133	外国人健康男性成人を対象にアトバコン、プログアニル塩酸塩、本剤を食後 3 日間経口投与での薬物動態を交叉比較検討（休薬 3 週間）
MAL10907	健康高齢者及び健康若年者男女を対象に本剤を食後に単回投与したときの薬物動態の検討
MAL10908	重度の腎機能低下者及び健康成人男女を対象に本剤を食後に単回投与したときの薬物動態の検討
MAL10909	軽度～中等度の肝機能低下者及び健康成人男女を対象に本剤を食後に単回投与したときの薬物動態の検討
第Ⅱ相	
115-003	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコンを経口投与したときの有効性、安全性と薬物動態の検討
115-005	合併症のない外国人熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコンと種々の抗マラリア活性のある薬剤との併用による有効性、安全性と用量設定について検討
115-012	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコンを経口投与したときの有効性、安全性と薬物動態の検討
第Ⅲ相	
115-120	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性についてピリメタミン/スルファドキシンを対照に検討
115-122	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性についてメフロキンを対照に検討
115-123	合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児（5～12 歳）患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性の検討
115-127	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性についてキニーネ・テトラサイクリンを対照に検討
115-130	合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について halofantrine を対照に検討
115-131	合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児（3～12 歳）患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について halofantrine を対照に検討
115-134	合併症のない外国人熱帯熱及び非熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について amodiaquine を対照に検討
115-135	合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児及び成人（12～65 歳）患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について chloroquine、chloroquine+ピリメタミン/スルファドキシンを対照に検討
115-136	合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児及び成人（12～65 歳）患者（Semi-immune）を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について chloroquine を対照に検討
MAL30013	合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児（体重 5kg 以上 11kg 未満）患者を対象にアトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性、安全性について amodiaquine を対照に検討

（予防）

試験番号	試験概要
第Ⅱ相	
MALB2001	外国人健康成人（Semi-immune）を対象にマラリア予防薬としての本剤 2 用量の有効性、安全性及び忍容性についてプラセボを対照に検討
MALB2002	外国人健康成人（Non-immune）を対象にマラリア原虫のチャレンジ感染時におけるアトバコンの有効性、安全性及び薬物動態について検討
第Ⅲ相	
MALB3001	外国人健康成人（Semi-immune）を対象にマラリア予防薬としての本剤の有効性、安全性についてプラセボを対照に検討
MALB3002	外国人健康成人（Non-immune）を対象にマラリア予防薬としての本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討
MALB3003	外国人健康小児（4～16 歳）を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性についてプラセボを対照に検討
MAL30010	外国人健康小児（3 歳以上）及び外国人健康成人（いずれも Non-immune）を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性についてメフロキンを対照に検討
MAL30011	外国人健康小児（14 歳以上）及び外国人健康成人（いずれも Non-immune）を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性について chloroquine/プログアニル塩酸塩併用を対照に検討
MAL30012	外国人健康小児（3～16 歳）を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性について chloroquine/プログアニル塩酸塩併用を対照に検討
第Ⅳ相	
MAL30015	外国人健康小児（4～16 歳）を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性について検討

Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人
Non-immune：マラリア非流行地域に住んでいて免疫を持たない人

・halofantrine，amodiaquine，chloroquine は本邦未承認、ピリメタミン/スルファドキシンは 2010 年 1 月に国内販売中止（2018 年 3 月現在）。
・国内では、マラリア患者が年間約 100 人と少数のため、国内臨床試験の実施は困難と考えられ、既存の海外臨床試験成績及び日本人での薬物動態試験と使用経験に基づき承認申請。

（2）臨床効果

1）マラリア治療（海外臨床試験成績）

Chloroquine 耐性及び多剤耐性が知られているマラリア流行地域、又は非マラリア流行地域にて実施された。合併症のない急性熱帯熱マラリア成人患者（12 歳以上の小児を含む）を対象とした 7 試験にて、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用（一部試験では配合錠）を 1 日 1 回 3 日間投与した結果を以下に示す。

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
タイ [2]	熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune [注1]）	本剤	79	79（100）
		メフロキン	79	68（86.1）
フランス [3]	熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune [注2]）	本剤	21	21（100）
		halofantrine	18	18（100）

注 1）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人
注 2）Non-immune：マラリア非流行地域に住んでいて免疫を持たない人

2）Looareesuwan S，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1999；60（4）：526-532.（115-122 試験）
3）Bouchaud O，et al.：Am J Trop Med Hyg. 2000；63（5-6）：274-279.（115-130 試験）

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
ザンビア [4]	熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune [注]）	本剤	80	80（100）
		ピリメタミン・スルファドキシン	80	79（98.8）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

アトバコン 1000mg、プログアニル塩酸塩 400mg 投与群における副作用発現頻度は、78.0%（64/82 例）であった。主な副作用は、頭痛 28.0%（23/82 例）、腹痛 28.0%（23/82 例）、無力症 24.4%（20/82 例）であった。

4）Mulenga M，et al.：Clin Ther. 1999；21（5）：841-852.（115-120 試験）

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
ブラジル [5]	熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune [注]）	本剤	74	73（98.6）
		キニーネ+テトラサイクリン	76	76（100）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

アトバコン 1000mg、プログアニル塩酸塩 400mg 投与群における副作用発現頻度は、65.5%（57/87 例）であった。主な副作用は、腹痛 29.9%（26/87 例）、頭痛 21.8%（19/87 例）であった。

5）De Alencar FEC，et al.：J Infect Dis. 1997；175（6）：1544-1547.（115-127 試験）

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
ガボン[6]	熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune[注]）	本剤	63	62（98.4）
		amodiaquine	63	51（81.0）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

アトバコン 1000mg、プログアニル塩酸塩 400mg 投与群における副作用発現頻度は、56.6%（43/76 例）であった。主な副作用は、悪心 28.9%（22/76 例）、嘔吐 26.3%（20/76 例）、腹痛 21.1%（16/76 例）であった。

6）Radloff PD，et al.：Lancet．1996；347（9014）：1511-1514.（115-134 試験）

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
フィリピン[7]	熱帯熱マラリア小児（12 歳以上）及び成人患者（Semi-immune[注]）	本剤	54	54（100）
		chloroquine	23	7（30.4）
		chloroquine＋ピリメタミン・スルファドキシン	32	28（87.5）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

アトバコン 1000mg、プログアニル塩酸塩 400mg 投与群における副作用発現頻度は、23.6%（13/55 例）であった。その内訳は、腹痛 10.9%（6/55 例）、嘔吐 9.1%（5/55 例）、悪心 5.5%（3/55 例）、食欲減退 5.5%（3/55 例）であった。

7）Bustos DG，et al.：J Infect Dis．1999；179（6）：1587-1590.（115-135 試験）

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
ペルー[8]	熱帯熱マラリア小児（12 歳以上）及び成人患者（Semi-immune[注]）	本剤	19	19（100）
		chloroquine	13	1（7.7）
		ピリメタミン・スルファドキシン	7	7（100）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

本剤投与群における副作用発現頻度は、45.0%（9/20 例）であった。その内訳は、悪心 20.0%（4/20 例）、嘔吐 15.0%（3/20 例）、腹痛 10.0%（2/20 例）、下痢 5.0%（1/20 例）であった。

8）Llanos-Cuentas AA.：Braz J Infect Dis．2001；5（2）：67-72.（115-136 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者を対象とした 3 試験の成績を以下に示す。

治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数（%）
タイ [9)]	熱帯熱マラリア小児（5～12 歳）患者（Semi-immune [注)]）	本剤	26	26（100）
ケニア [10)]	熱帯熱マラリア小児（3～12 歳）患者（Semi-immune [注)]）	本剤	81	76（93.8）
		halofantrine	83	75（90.4）
ガボン [11)]	熱帯熱マラリア小児（体重 5kg 以上 11kg 未満）患者（Semi-immune [注)]）	本剤	92	87（95）
		amodiaquine	78	41（53）

注）Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

9）Sabchareon A，et al.：Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998；92（2）：201-206.（115-123 試験）
10）Anabwani G，et al.：Pediatr Infect Dis J. 1999；18（5）：456-461.（115-131 試験）
11）Borrmann S，et al.：Clin Infect Dis. 2003；37（11）：1441-1447.（MAL30013 試験）

タイにて、三日熱マラリア成人患者を対象として、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用を 1 日 1 回 3 日間投与した。23 例のうち、投与 7 日後に 21 例で原虫の消失が認められたが、投与 28 日後までに 13 例で再発が確認された [12)]。
ガボンにて卵形マラリアあるいは四日熱マラリア成人患者を対象として、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用を 1 日 1 回 3 日間投与した。治癒率評価対象 6 例（3 例が四日熱マラリア、2 例が卵形マラリア、1 例が熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染）の全例が治癒した [6)]。

12）Looareesuwan S，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1996；54（1）：62-66.（115-005 試験）
6）Radloff PD，et al.：Lancet. 1996；347（9014）：1511-1514.（115-134 試験）

2）マラリア予防（海外臨床試験成績）

Chloroquine 耐性が知られているマラリア流行地域（ザンビア）の健康成人 272 例を対象とした二重盲検比較試験 [13)]（1 日 1 回 10 週間投与）における予防効果を以下に示す。

予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数（%）	予防失敗例数		
			原虫血症	中止（有害事象）	中止（その他*）
本剤	134	100（75）	2	0	32
プラセボ	138	70（51）	41	0	27

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

13）Sukwa TY，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1999；60（4）：521-525.（MALB3001 試験）

ガボンにて熱帯熱マラリア感染の危険性がある 4～16 歳の健康小児 264 例を対象とした二重盲検比較試験[14]（1 日 1 回 12 週間投与）における予防効果を以下に示す。

予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数（%）	予防失敗例数		
			原虫血症	中止（有害事象）	中止（その他*）
本剤	124	114（92）	0	0	10
プラセボ	140	109（78）	25	0	6

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

14）Lell B，et al.：Lancet．1998；351（9104）：709-713.（MALB3003 試験）

南アフリカにてマラリアに対して免疫を有しない健康成人 175 例を対象とした非対照非盲検試験[15]（1 日 1 回 10 週間投与）において、1 名が原虫血症を発症したが、その 1 名は服薬遵守率が低かった。
また、ガボンにて熱帯熱マラリア感染の危険性がある健康小児 330 例を対象とした二重盲検比較試験[16]（1 日 1 回 12 週間投与）における予防効果を以下に示す。

予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数（%）	予防失敗例数		
			原虫血症	中止（有害事象）	中止（その他*）
マラリアに対して免疫を有しない健康成人[15]					
本剤	175	120（69）	1	3	51
熱帯熱マラリア感染の危険性がある 4～16 歳の健康小児（体重 11kg 以上 40kg 以下）[16]					
本剤	165	149（90）	1	0	15
プラセボ	165	113（68）	31	0	21

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

15）Dirk van der Berg J，et al.：Clin Ther．1999；21（4）：741-749.（MALB3002 試験）
16）Faucher JF，et al.：Clin Infect Dis．2002；35（10）：1147-1154.（MAL30015 試験）

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児（3 歳以上）及び成人を対象に、本剤とメフロキンとの二重盲検実薬対照比較試験[17]が実施された。本剤群では、本剤小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5mg、プログアニル塩酸塩 25mg を含む）を体重 11kg 以上 20kg 以下の被験者には 1 回 1 錠、体重 21kg 以上 30kg 以下の被験者には 1 回 2 錠（アトバコン 125mg、プログアニル塩酸塩 50mg）、体重 31kg 以上 40kg 以下の被験者には 1 回 3 錠（アトバコン 187.5mg、プログアニル塩酸塩 75mg）、体重 40kg 超の被験者には本剤配合錠（1 錠中アトバコン 250mg、プログアニル塩酸塩 100mg を含む）を 1 回 1 錠、流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地を去った後 7 日まで 1 日 1 回投与した。976 例が本剤及びメフロキンの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ 28 日及び 53 日であった。両群とも原虫血症を発症しなかった。有効性評価対象となった 951 例の最小・最大有効率を示す。

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

最小・最大有効率（ITT）

投与群	被験者数	スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数[注1)]	マラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率[注2)]（95%信頼区間）	最大有効率[注3)]（95%信頼区間）
本剤	478	8	3	62.5（24.5，91.5）	99.4（98.2，99.9）
メフロキン	473	10	5	50.0（18.7，81.3）	98.9（97.6，99.7）

注1）マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した蚊に刺された可能性を示す
注2）最小有効率=100×［1-（マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例）］
注3）最大有効率=100×［1-（マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている例数）］

本剤投与群における副作用発現頻度は、30.2%（149/493例）であった。主な副作用は、下痢7.5%（37/493例）、異常な夢6.7%（33/493例）、口腔内潰瘍形成5.9%（29/493例）、腹痛5.3%（26/493例）であった。

17）Overbosch D，et al.：Clin Infect Dis．2001；33（7）：1015-1021.（MAL30010試験）

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児（14歳以上）及び成人を対象に、本剤とchloroquine+プログアニルとの二重盲検実薬対照比較試験[18)]が実施された。本剤群では、本剤配合錠（1錠中アトバコン250mg、プログアニル塩酸塩100mgを含む）を1回1錠、流行地に到着する1日又は2日前から流行地を去った後7日まで1日1回投与した。1022例が本剤及びchloroquine+プログアニルの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ26日及び47日であった。本剤群では1例が原虫血症を発症し、卵形マラリアによるものであった。Chloroquine+プログアニル群では3例が原虫血症を発症した。有効性評価対象となった1013例の最小・最大有効率を示す。

最小・最大有効率（ITT）

投与群	被験者数	スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数[注1)]	マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率[注2)]（95%信頼区間）	最大有効率[注3)]（95%信頼区間）
本剤	507	13	6	53.8（25.1，80.8）	98.8（97.4，99.6）
chloroquine+プログアニル	506	12	5	58.3（27.7，84.8）	99.0（97.7，99.7）

注1）マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した蚊に刺された可能性を示す
注2）最小有効率=100×［1-（マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例）］
注3）最大有効率=100×［1-（マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている例数）］

本剤投与群における副作用発現頻度は、21.5%（110/511例）であった。主な副作用は、下痢4.7%（24/511例）、頭痛4.1%（21/511例）、異常な夢3.7%（19/511例）、口腔内潰瘍形成3.5%（18/511例）であった。

18）Høgh B，et al.：Lancet．2000；356（9245）：1888-1894.（MAL30011試験）

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない3～16歳の健康小児（体重11～50kg）221例を対象に、本剤とchloroquine+プログアニル塩酸塩との実薬対照非盲検試験[19]が実施された。本剤群110例、chloroquine+プログアニル塩酸塩群111例とも原虫血症を発症しなかった。

19）Camus D，et al.：Clin Infect Dis．2004；38（12）：1716-1723.（MAL30012試験）

＜参考＞

日本人での使用経験

（治療）

熱帯病治療薬研究班*における日本人の使用経験のデータを基に本剤の有効性・安全性を評価した研究報告が2報告されている。

a）1999年-2004年に合併症の無い熱帯熱マラリア日本人患者（Non-immune）23例：成人20例（平均32歳）、小児3例（1歳11カ月、4歳1カ月、5歳8カ月）に本剤が投与された。成人には配合錠4錠/日×3日間。小児には配合錠1錠/日×3日間を食後もしくはミルク製品と一緒に服用した。患者の渡航先は成人1例を除いて、Chloroquine耐性が知られているサハラ砂漠以南アフリカ地域であった。
投与の結果、成人20例と小児3例の全例で治癒。発熱消失時間（FCT）は成人：3.7±2.4日、小児：1.8日、原虫消失時間（PCT）は成人：3.3±1.7日、小児：3.7日であった。有害事象は成人3例に肝酵素の上昇がみられたが、2-4週以内に正常値に回復した。小児3例に有害事象はみられなかった[20]。

20）Hitani A，et al.：J Infect Chemother．2006；12（5）：277-282.

b）2005年以降の症例と前回未報告の症例を含めて、熱帯熱マラリア日本人患者（Non-immune、成人11例、小児2例[注)]：1歳5カ月、2歳0カ月）に本剤（成人：配合錠4錠/日×3日間。小児：配合錠1錠もしくは3/4錠/日×3日間）が投与され、3例の不明を除いて全例で治癒が認められた。副作用は2例で報告され、1例は頭痛、悪心、肝機能障害、白血球減少及び血小板減少、もう1例では軽度の頭痛と下痢が報告された。
三日熱マラリア日本人患者（成人3例、小児1例）、卵形マラリア日本人成人患者1例に配合錠が4錠/日×3日間投与され、5例全員が著効で副作用はみられなかった[21]。
注）1例は国籍不明

21）Kimura M，et al.：Parasitol Int．2012；61：466-469.

*厚生労働科学研究費補助金・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（熱帯病治療薬研究班）にて、1999年より本剤を輸入し必要に応じて医療機関へ供給し患者の治療に役立ててきた。治療終了後には主治医から送付されるマラリア治療報告書に記載されているデータを基に本剤の有効性・安全性を評価した研究報告がなされている。

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ1日1回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kgでは125mg/50mg、9～10kgでは187.5mg/75mg、11～20kgでは250mg/100mg、21～30kgでは500mg/200mg、31～40kgでは750mg/300mg、＞40kgでは1000mg/400mgを3日間、食後に経口投与である。

（予防）

渡航外来クリニックにて､マラリア流行地域への渡航に際し予防薬を希望する日本人 278 例（男性 174 例、女性 104 例）に対し、本剤がマラリア予防薬（配合錠 1 錠/日を渡航 2 日前から帰国後 7 日間服用）として使用された。また同様にメフロキンが 38 例（男性 20 例、女性 18 例）に投与された。その使用実績をアンケート調査にて調査した結果が報告されている。

渡航先は東アフリカ、西アフリカ、南アフリカ、東南アジア等で、マラリア発症は本剤 1 例、メフロキン 1 例であった。本剤の有害事象の発現率は、18.8%（52 例/277 注）例）で、消化器系 11.9%（33 例/277 注）例）、精神神経系 6.1%（17 例/277 注）例）、アレルギー反応 1.4%（4 例/277 注）例）、心血管系 0.7%（2 例/277 注）例）であった[22)]。

注）本剤使用 278 例のうち 1 例は安全性評価項目に回答なく除外

22）Kato T，et al．：J Infect Chemother．2013；19（1）：20-23.

（3）臨床薬理試験

1）単回投与試験[23)]

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの安全性について検討した。10 例中 1 例（10%）に 2 件（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）の有害事象が認められた以外、死亡例及び重篤な有害事象発現例の報告はなく、治験の中止に至った有害事象もなかった。報告された有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）は軽度であり無処置で消失した。以上のことから、健康成人男性に配合錠 4 錠を食後にそれぞれ単回経口投与したときの忍容性は良好であると考えられた。

23）井野比呂子ほか：日化療会誌．2013；61：335-342.

（4）探索的試験

＜外国人のデータ＞

115-003 試験[24]（実施国：英国）

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコン単剤での有効性、安全性と用量設定について検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検、非対照、用量設定</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>合併症の無い外国人熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）13 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>マラリア罹患前は健康な外来患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・他の感染症が認められた患者
・下痢又は嘔吐が継続している患者
・マラリアの混合感染を認める患者等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者をアトバコン 500mg 群あるいは 750mg 群に組み入れた。
アトバコン 500mg 群　9 例
アトバコン 500mg（アトバコン錠 250mg×2）を単回で食後に経口投与した。
アトバコン 750mg 群　4 例
アトバコン 750mg（アトバコン錠 250mg×3）を 1 日 3 回、3 日間、食後に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>**有効性**：
治癒率、原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）
治癒率は、治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、3 カ月の観察期間中に再燃のなかった患者の割合と定義。
安全性：
有害事象、身体所見及び臨床検査値</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**：
<table>
<tr><td></td><td>評価被験者数</td><td>治癒率</td></tr>
<tr><td>アトバコン 500mg 群</td><td>8</td><td>25.0%</td></tr>
<tr><td>アトバコン 750mg 群</td><td>4</td><td>75.0%</td></tr>
</table>
PCT は 48 時間以内であり、FCT（平均値）は 58 時間であった。治験薬投与前と再燃後の熱帯熱マラリア培養の 50%阻害濃度は、いずれも血漿中アトバコン濃度のピーク値を下回った。

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、61.5%（8/13 例）に認められ、内訳は頭痛、嘔吐各 3 例、下痢、そう痒症各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は嘔吐 1 例であった。

結論：
アトバコン単剤投与により、すべての被験者でマラリアの初期臨床症状改善と原虫消失効果が認められた。しかし、アトバコン単剤投与では、十分な治癒率が得られなかった。</td></tr>
</table>

24）Chiodini PL，et al.　：J Antimicrob Chemother．1995；36：1073-1078.

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

＜参考＞

（治療）

＜外国人のデータ＞

115-005 試験[12]（実施国：タイ　多剤耐性）

合併症のない外国人熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコンと種々の抗マラリア活性のある薬剤との併用による有効性、安全性と用量設定について検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検、非対照、用量設定</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>合併症のない外国人熱帯熱マラリア及び三日熱マラリア成人患者（Semi-immune）317 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>コホート 1～13 には、合併症のない急性熱帯熱マラリア患者、コホート 14 には急性三日熱マラリア患者。コホート 8 と 9 以外は、原虫数 1000～100000/μL。コホート 8 と 9 では、原虫数 1000/μL 未満の患者。</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>・混合感染のある患者
・嘔吐又は下痢が継続している患者
・熱性感染を併発している患者等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を各コホート群に割り付け、麦芽飲料、豆乳、フルーツ飲料等を摂食後に下記薬剤を投薬。再燃時又は 28 日間の観察期間終了まで、身体所見の観察と臨床検査を行った。

用法及び用量及び投与期間：
<table>
<tr><th>コホート</th><th>組み入れ
被験者数</th><th>アトバコン
用法及び用量</th><th>アトバコン
総用量
(mg)</th><th>併用薬</th><th>併用薬
用法及び用量</th><th>併用薬
総用量
(mg)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>25</td><td>750mg q8h×4 回</td><td>3000</td><td>-</td><td>-</td><td></td></tr>
<tr><td>2</td><td>25</td><td>750mg q8h×21 回</td><td>15750</td><td>-</td><td>-</td><td>0</td></tr>
<tr><td>3</td><td>25</td><td>750mg q8h×4 回</td><td>3000</td><td>テトラサイクリン</td><td>250mg qid×7 日</td><td>7000</td></tr>
<tr><td>4</td><td>30</td><td>750mg q8h×4 回</td><td>3000</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>200mg qd×7 日</td><td>1400</td></tr>
<tr><td>5</td><td>34</td><td>500mg bid×3 日</td><td>3000</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>200mg bid×3 日</td><td>1200</td></tr>
<tr><td>6</td><td>22</td><td>500mg bid×3 日</td><td>3000</td><td>ドキシサイクリン</td><td>100mg bid×3 日</td><td>600</td></tr>
<tr><td>7</td><td>24</td><td>500mg bid×3 回</td><td>1500</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>200mg bid×3 回</td><td>600</td></tr>
<tr><td>8</td><td>5</td><td>-</td><td>0</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>200mg bid×3 日</td><td>1200</td></tr>
<tr><td>9</td><td>13</td><td>-</td><td>0</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>500mg bid×3 日</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>10</td><td>25</td><td>1000mg qd×3 日</td><td>3000</td><td>ピリメタミン</td><td>25mg qd×3 日</td><td>75</td></tr>
<tr><td>11</td><td>25</td><td>1000mg qd×3 日</td><td>3000</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>400mg qd×3 日</td><td>1200</td></tr>
<tr><td>12</td><td>25</td><td>500mg bid×5 日</td><td>5000</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>200mg bid×5 日</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>13</td><td>14</td><td>500mg qd×3 日</td><td>1500</td><td>ピリメタミン</td><td>25mg qd×3 日</td><td>75</td></tr>
<tr><td>14</td><td>25</td><td>1000mg qd×3 日</td><td>3000</td><td>プログアニル塩酸塩</td><td>400mg qd×3 日</td><td>1200</td></tr>
</table>
q8h=8 時間間隔、qid=1 日 4 回、qd=1 日 1 回、bid=1 日 2 回
コホート 14：三日熱マラリア患者</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>**有効性**：
・28 日後の治癒率*、原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）を評価
・再燃後に検出された原虫のアトバコンに対する感受性変化の有無
*治癒率は治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、28 日後まで再燃のなかった患者の割合と定義した。

安全性：
有害事象、28 日後までの身体所見及び臨床検査値</td></tr>
</table>

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

結果

有効性：

コホート	治癒率評価対象被験者数	治癒率（%）	PCT（時間）（中央値）	FCT（時間）（中央値）
1	25	72.0	64.1	56.0
2		60.9	59.5	42.0
3	25	100.0	69.0	16.0
4	26	96.2	62.0	27.0
5	30	93.3	59.0	42.0
6	22	90.9	67.0	51.0
7	24	83.3	64.5	56.0
8	4	0	－[1)]	－[1)]
9	13	7.7	117.0	74.0
10	24	75.0	67.0	38.0
11	24	100.0	60.0	56.0
12	24	100.0	74.0	78.0
13	13	76.9	58.0	59.0
14[2)]	1	100.0	95.0	52.0

1）原虫が消失せず、解熱しなかった。
2）三日熱マラリア患者

アトバコン単剤（コホート 1、2）では、比較的高用量（アトバコン 750mg、1 日 3 回）で投与したにもかかわらず、約 3 分の 2 の被験者しか治癒しなかった。
テトラサイクリン又はプログアニル塩酸塩を 7 日間併用（コホート 3、4）した場合、治癒率は 95%以上であり、投与期間を 5 日間（コホート 12）、3 日間（コホート 5）に短縮しても高い効果が認められた。
また、テトラサイクリンの代わりにドキシサイクリンを併用しても、高い効果が認められた（コホート 6）。しかし、アトバコンとプログアニル塩酸塩を 12 時間間隔で 3 回併用した場合、治癒率は 83.3%に減少した（コホート 7）。
プログアニル塩酸塩単剤（コホート 8、9）では、1 日 1g を投与しても、治療効果は認められなかった。アトバコンとピリメタミンとの併用（コホート 10、13）では、プログアニル塩酸塩併用よりも治癒率は低かった。
もっとも短い投与期間で高い効果が得られたレジメンは、アトバコンとプログアニル塩酸塩を高用量（アトバコン 1000mg+プログアニル塩酸塩 400mg、1 日 1 回）で 3 日間投与する方法であった（コホート 11、14）。

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、アトバコン単剤群 2.0%（1/50 例　腹痛 1 例）、プログアニル塩酸塩単剤群で 5.6%（1/18 例　嘔吐 1 例）、アトバコン/プログアニル塩酸塩併用群で 0.6%（1/163 例　浮動性めまい 1 例）、アトバコン/その他の抗マラリア薬併用群で 0%（0/86 例）であった。

薬剤感受性：
マラリア原虫の薬剤感受性試験では、アトバコン単剤投与された被験者では、治療前の平均 IC_{50}（50%Inhibitory Concentration：50%阻害濃度）が 3.3ng/mL であったが、再燃後が 4947ng/mL と増大した。一方、アトバコンとプログアニル塩酸塩を併用投与され、再燃を認めた被験者では、治療前の平均 IC_{50} が 1.2ng/mL、再燃後が 3.8ng/mL と、再燃後の増加はごくわずかであった。
この結果より、治療前の原虫は多くの場合、アトバコンに感受性があるが、アトバコンを単剤投与することで、アトバコンに耐性のある原虫が誘導されるか、あるいは元々少数存在していたアトバコン耐性原虫が選択的に増殖し、再燃がおこったと考えられた。しかしながら、アトバコンとプログアニル塩酸塩を併用したときは耐性原虫の出現はみられなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

結果	**結論**： アトバコンとプログアニル塩酸塩の併用投与は、合併症のない多剤耐性の急性熱帯熱マラリア患者に対して安全かつ有効であった。試験した投与レジメンの中で、最適なレジメンは、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg の 1 日 1 回、3 日間投与であった。また、併用投与は、三日熱マラリアにも有効であった。

12）Looareesuwan S，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1996；54（1）：62-66.

＜外国人のデータ＞

115-123 試験[9]（実施国：タイ　多剤耐性）

合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児（5～12 歳）患者（Semi-immune）を対象に本剤を体重別に設定した用量での有効性、安全性及び忍容性について検討した。

試験デザイン	非盲検、非対照
対象	合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児（5～12 歳）患者（Semi-immune）32 例
主な登録基準	原虫数 1000～200000/μL、基礎疾患無
主な除外基準	・混合感染のある患者 ・嘔吐が継続している患者 ・熱性感染を併発している患者等
試験方法	**用法及び用量、投与期間**： 体重 50kg の成人の推奨治療用量（アトバコン 1000mg+プログアニル塩酸塩 400mg）の体重当たりの投与量に相当するアトバコン 20mg/kg+プログアニル塩酸塩 8mg/kg を基に以下のとおり体重別に設定した用量のアトバコン及びプログアニル塩酸塩を 1 日 1 回、3 日間、麦芽飲料摂取 30～45 分後に経口投与した。 体重 ／ アトバコン 250mg 錠/回 ／ プログアニル塩酸塩 100mg 錠/回 11～20kg ／ 1 錠（ 250mg） ／ 1 錠（100mg） 21～30kg ／ 2 錠（ 500mg） ／ 2 錠（200mg） 31～40kg ／ 3 錠（ 750mg） ／ 3 錠（300mg） 40kg 超 ／ 4 錠（1000mg） ／ 4 錠（400mg）
評価項目	**有効性**： 治癒率※、原虫消失時間（PCT）及び発熱消失時間（FCT） ※治癒率は治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、28 日後まで再燃のなかった患者の割合と定義した。 **安全性**： 有害事象、28 日後までの身体所見及び臨床検査値

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>結果</td><td>

有効性：

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">治癒率</td><td colspan="3">PCT（時間）</td><td colspan="3">FCT（時間）</td></tr>
<tr><td>評価被験者数</td><td>治癒率（%）</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td></tr>
<tr><td>アトバコン+
プログアニル塩酸塩</td><td>26</td><td>100</td><td>30</td><td>48.0</td><td>46.8</td><td>28</td><td>59.0</td><td>63.9</td></tr>
</table>

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、16.1%（5/31 例）であった。2 例以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は脾腫の 12.9%（4/31 例）のみで、その他に食欲減退、不眠症、動悸、蒼白、悪心、肝腫大が各 1 件であった。
治験薬の忍容性は良好であり、重篤な有害事象はみられなかった。

結論：
・治験を中止せずに 28 日間の観察期間を終了した 26 例全員が、アトバコン+プログアニル塩酸塩の併用により治癒した。
・小児患者におけるアトバコン+プログアニル塩酸塩併用の忍容性は良好であった。

</td></tr>
</table>

9）Sabchareon A，et al.：Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998；92（2）：201-206.

（予防）

＜外国人のデータ＞

MALB2001 試験[25]（実施国：ケニア　Chloroquine 耐性地域）

熱帯熱マラリア発症の危険性のある外国人健康成人（Semi-immune）を対象にマラリア予防薬としての本剤 2 用量の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、群間比較、用量設定</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人（Semi-immune）205 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>マラリア流行地域に在住する 18～65 歳の健康な男女</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊娠中もしくは授乳中の者
・避妊の意思のない者
・過去 2 週間以内に抗マラリア剤を服用した者
・アトバコン又はプログアニル塩酸塩に過敏症のある者等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験は 3 日間の治療期、続く 10 週間の予防期、及び 4 週間の観察期の 3 期で構成。
本治験はマラリア流行時期の 4～8 月にケニア西部で行った。
治療期では、配合錠 4 錠（アトバコン 1000mg/プログアニル塩酸塩 400mg）を 1 日 1 回、3 日間連続食後に経口投与。その後、被験者を本剤低用量群、本剤高用量群及びプラセボ群の 3 群にランダムに割り付け、治験薬を 10 週間（70 日間）投与。
予防期：
本剤低用量群　70 例
配合錠 1 錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）及びプラセボ錠 1 錠を、1 日 1 回、10 週間（70 日間）、食後に経口投与した。
本剤高用量群　67 例
配合錠 2 錠（アトバコン 500mg/プログアニル塩酸塩 200mg）を 1 日 1 回、10 週間（70 日間）、食後に経口投与した。
プラセボ群　68 例
プラセボ 2 錠を 1 日 1 回、10 週間（70 日間）、食後に経口投与した。</td></tr>
</table>

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>**有効性**：
予防期における予防成功率、原虫血症発症の有無（血液塗抹標本で原虫の有無を確認）
安全性：
有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**：
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">ITT 集団</td><td colspan="3">PP 集団</td></tr>
<tr><td></td><td>プラセボ</td><td>本剤
低用量</td><td>本剤
高用量</td><td>プラセボ</td><td>本剤
低用量</td><td>本剤
高用量</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>65</td><td>68</td><td>65</td><td>54</td><td>54</td><td>54</td></tr>
<tr><td>予防成功率</td><td>40%</td><td>79%</td><td>83%</td><td>48%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr>
<tr><td>予防成功率の差
点推定値
95%信頼区間
P 値 1)</td><td>
-
-
-</td><td>
39%
23，55
＜0.001</td><td>
43%
26，58
＜0.001</td><td>
-
-
-</td><td>
52%
35，67
＜0.001</td><td>
52%
35，67
＜0.001</td></tr>
<tr><td>予防失敗
合計
原虫血症
中止（有害事象）
中止（その他）</td><td>
39
28
0
11</td><td>
14
0
0
14</td><td>
11
0
0
11</td><td>
28
28
0
-</td><td>
0
0
0
-</td><td>
0
0
0
-</td></tr>
<tr><td>有効率 2)
点推定値
95%信頼区間</td><td>
-
-</td><td>
66%
39，85</td><td>
72%
46，89</td><td>
-
-</td><td>
100%
77，100</td><td>
100%
77，100</td></tr>
</table>
1）Fisher の直接確率検定法
2）有効率=100×［1-（本剤群の予防失敗率/プラセボ群の予防失敗率）］

予防期における予防成功率はプラセボ群 40%、本剤低用量群 79%、本剤高用量群 83%であり、プラセボ群との間に有意差がみられた。また、本剤投与群では原虫血症はみられなかった。

安全性：
治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群 54.4%（37/68 例）、本剤低用量群 25.7%（18/70 例）、本剤高用量群 31.3%（21/67 例）であった。
比較的多くみられた治験薬との関連が否定できない有害事象（発現頻度が 5%以上）は、プラセボ群で消化不良 13.2%（9/68 例）、胃炎 7.4%（5/68 例）、腹痛 5.9%（4/68 例）、本剤低用量群で胃炎 8.6%（6/70 例）、腹痛 7.1%（5/70 例）、消化不良 5.7%（4/70 例）、本剤高用量群で消化不良 11.9%（8/67 例）、胃炎 7.5%（5/67 例）であった。臨床検査値異常においては治験薬との因果関連は否定されている。

結論：
本剤は、chloroquine 耐性が知られているケニアの熱帯熱マラリア発症の危険性がある被験者（Semi-immune）に対して本剤の低用量、高用量ともに熱帯熱マラリア感染に優れた予防効果と忍容性を示した。本試験の結果より、第Ⅲ相試験では配合錠 1 錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）を 1 日 1 回服用することが推奨された。</td></tr>
</table>

25）Shanks GD，et al.：Clin Infect Dis．1998；27：494-499.

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

＜外国人のデータ＞
MALB2002 試験[26)]（実施国：米国）
外国人健康成人（Non-immune）を対象にアトバコン投与後、マラリア原虫にチャレンジ感染を受けた場合の予防効果について有効性と安全性及び薬物動態について検討した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、熱帯熱マラリア原虫のチャレンジ感染
対象	健康成人（Non-immune）　19 例
主な登録基準	18～45 歳、体重は理想値の±25％以内、健康被験者
主な除外基準	・マラリア罹患歴のある者 ・マラリア流行地域に在住していた者 ・妊娠の可能性のある女性 ・蚊に刺されるとアレルギーをおこす者 ・感染症治療薬又はキニーネを含む飲料をアトバコン投与前 1 週間以内に服用した者等
試験方法	外来で実施し、スクリーニング期（約 2 カ月）、予防薬投与及び原虫チャレンジ感染期（7 日間）及び観察期（3 カ月）の 3 期で構成された。 投与群は、アトバコン高用量群、アトバコン低用量群及びプラセボ群の 3 群であった。被験者には蚊（*Anopheles stephensi*）を媒介として、chloroquine 感受性の熱帯熱マラリア NF54 株を各薬剤の初回投与 24 時間後にチャレンジ感染させ、血中のマラリア原虫を検出測定した。また、身体所見の観察及び臨床検査を行った。 **アトバコン高用量群　7 例** アトバコン 750mg（アトバコン 250mg 錠×3）を 1 日 1 回 7 日間（Day-1～Day5）脂肪含有の朝食を摂取後に経口投与した。 **アトバコン低用量群　7 例** 初日（Day-1）にアトバコン 250mg（アトバコン 250mg 錠×1）及びプラセボ 2 錠、その後の 6 日間（Day0～Day5）はプラセボ 3 錠を 1 日 1 回、脂肪含有の朝食を摂取後に経口投与した。 **プラセボ群　5 例** プラセボ 3 錠を 1 日 1 回 7 日間（Day-1～Day5）、脂肪を含有する朝食を摂取後に経口投与した。
評価項目	**有効性**： 感染予防効果を血液中のマラリア原虫の有無、感染の症状あるいは徴候から評価した。血液中に原虫が検出された場合、培養しアトバコンに対する感受性を評価。マラリアの感染が明らかになった時点あるいはマラリア原虫のチャレンジ感染から 3 週間は定期的に血漿中アトバコン濃度を測定した。 **安全性**： 身体所見及び臨床検査値。無症候性の原虫血症（潜伏期間にある原虫）を検出する目的で *in vitro* 培養法及び PCR 法による分析を行った。

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

結果	**有効性**： プラセボ群の 4 例が原虫血症を発症し、chloroquine 投与で治癒した。アトバコンを投与した 12 例で原虫血症は発症せず、アトバコン高用量群及び低用量群ともにマラリア予防効果が認められた（*P*=0.005）。 アトバコン低用量群ではマラリア原虫が一次肝臓内ステージから最初に血中に現れ赤血球内で増殖する時期である Day6.5 において、血漿中アトバコン濃度が抗マラリア効果を示す濃度まで上昇していなかったことから、原虫は一次肝臓内ステージで消滅したと考えられた。潜在性の原虫血症や肝臓での潜伏感染期間の延長を示すようなエビデンスはなかった。 **安全性**： 治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 20.0%（1/5 例 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、アトバコン低用量群で 0%（0/7 例）、アトバコン高用量群で 28.6%（2/7 例　頭痛、悪心各 1 例）であった。 血液学的検査及び生化学的検査で臨床的に問題となる異常はみられなかった。 **結論**： 熱帯熱マラリア原虫のチャレンジ感染 24 時間前に、アトバコン 250mg を単回投与することで、マラリアに免疫を持たない被験者（Non-immune）に対して、マラリア感染を 100%予防することができた。アトバコンとプログアニル塩酸塩の併用は *in vitro* 及び *in vivo* において相乗効果が示されており、プログアニル塩酸塩は一次肝臓内ステージで増殖中のマラリア原虫に対して抗マラリア効果を発揮する原因的予防薬として知られている。本試験では、アトバコンも一次肝臓内ステージで増殖中のマラリア原虫に対して殺虫効果を有することが示唆されたことから、アトバコンとプログアニル塩酸塩をマラリア感染から少なくとも 7 日間（すなわち、赤血球感染前まで）併用することで、熱帯熱マラリア感染を予防できると考えた。

26）Shapiro TA，et al.：Am J Trop Med Hyg．1999；60（5）：831-836.

2）比較試験

（治療）

＜外国人のデータ＞

115-122 試験[2)]（実施国：タイ　多剤耐性）

合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）を対象にアトバコン+プログアニル塩酸塩の併用とメフロキンとの有効性と安全性について比較検討した。

試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、群間比較
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）182 例
主な登録基準	原虫数 1000～200000/μL、16～65 歳、体重 40kg 超、基礎疾患無し
主な除外基準	・妊娠・授乳中の女性 ・下痢又は嘔吐が継続している患者 ・マラリアの混合感染を認める患者等
試験方法	患者を順次組み入れ、アトバコン+プログアニル塩酸塩群、又はメフロキン群にランダムに割り付けた。 **アトバコン+プログアニル塩酸塩群　91 例** アトバコン 1000mg（アトバコン 250mg 錠×4）及びプログアニル塩酸塩 400mg（プログアニル塩酸塩 100mg 錠×4）を、1 日 1 回、3 日間、食後に経口投与した。 **メフロキン群　91 例** メフロキン 750mg（メフロキン 250mg 錠×3）を食後に経口投与し、6 時間後にメフロキン 500mg（メフロキン 250mg 錠×2）を食後に経口投与した。

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>評価項目</td><td>**有効性**：
治癒率（治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、28 日後まで再燃のなかった患者の割合と定義。）
原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）

安全性：
有害事象、28 日後までの身体所見及び臨床検査値</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**：
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">治癒率</td><td colspan="3">PCT（時間）</td><td colspan="3">FCT（時間）</td></tr>
<tr><td></td><td>評価被験者数</td><td>治癒率（%）</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td></tr>
<tr><td>アトバコン+プログアニル塩酸塩</td><td>79</td><td>100</td><td>90</td><td>66.5</td><td>65.2</td><td>84</td><td>53.5</td><td>58.9</td></tr>
<tr><td>メフロキン</td><td>79</td><td>86.1</td><td>90</td><td>65.0</td><td>73.8</td><td>88</td><td>50.0</td><td>50.9</td></tr>
</table>
治癒率はアトバコン+プログアニル塩酸塩群で有意に高かった（*P*=0.006）。メフロキン群では、79 例中 11 例に再燃が認められた。

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、アトバコン+プログアニル塩酸塩群で 2.2%（2/91 例　悪心、脾腫及び肝腫大各 1.1%（1/91 例））、メフロキン群で 3.3%（3/91 例　悪心 2 例、頭痛及び食欲減退各 1 例）であった。また、臨床的に重要な臨床検査値異常は治験薬投与開始後に発現したものであるが、殆どはマラリア感染によって認められるものであった。

結論：
・タイの合併症のない急性多剤耐性※熱帯熱マラリア患者（成人）に対する治療効果は、アトバコン+プログアニル塩酸塩の併用がメフロキンよりも優れていた。
・アトバコン+プログアニル塩酸塩併用の忍容性は良好であった。
・アトバコン+プログアニル塩酸塩併用投与により、可能性は低いが肝毒性がおこる可能性があるかもしれない。
※Artemisine を除く既存のマラリア治療薬（chloroquine、ピリメタミン/スルファドキシン、キニーネ、メフロキン、halofantrine 等）が効果不十分であること。</td></tr>
</table>

2）Looareesuwan S，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1999；60（4）：526-532.

＜外国人のデータ＞

115-130 試験[3)]（実施国：フランス）

合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）を対象にアトバコン+プログアニル塩酸塩の併用と halofantrine との有効性及び安全性について比較検討した。

試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設（3 施設）共同、群間比較
対象	合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune）48 例
主な登録基準	原虫数 1000～100000/μL、16～65 歳、体重 40kg 超で、重大な基礎疾患無し
主な除外基準	・妊娠・授乳中の女性 ・下痢又は嘔吐が継続している患者 ・マラリアの混合感染を認める患者等

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>患者を順次登録し、アトバコン+プログアニル塩酸塩群又は halofantrine 群にランダムに割り付けた。
アトバコン+プログアニル塩酸塩群　25 例
アトバコン 1000mg（アトバコン 250mg 錠×4）及びプログアニル塩酸塩 400mg（プログアニル塩酸塩 100mg 錠×4）を、1 日 1 回、3 日間、可能な限り食事、牛乳を摂取後に経口投与した。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は再投与した。
halofantrine 群　23 例
治験薬投与開始日及び 7 日後に、halofantrine500mg（halofantrine250mg 錠×2）を 6 時間間隔で 3 回、空腹時に経口投与した。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は再投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>**有効性**：
治癒率（治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、28 日後まで再燃のなかった患者の割合と定義）、原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）

安全性：
有害事象、35 日後までの身体所見及び臨床検査値</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**
<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">治癒率</td><td colspan="3">PCT（時間）</td><td colspan="3">FCT（時間）</td></tr>
<tr><td>評価被験者数</td><td>治癒率（%）</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td><td>評価被験者数</td><td>中央値</td><td>平均値</td></tr>
<tr><td>アトバコン+プログアニル塩酸塩</td><td>21</td><td>100</td><td>24</td><td>60.13</td><td>63.34</td><td>18</td><td>62.25</td><td>60.85</td></tr>
<tr><td>halofantrine</td><td>18</td><td>100</td><td>22</td><td>48.00</td><td>48.49</td><td>19</td><td>56.50</td><td>57.95</td></tr>
</table>
マラリアに対する免疫がほとんどないか、又はまったくないと推定される欧州の合併症のない熱帯熱マラリア成人患者に対し、アトバコン+プログアニル塩酸塩群と halofantrine 群の治癒率はともに 100%で、両群の治療効果は同程度であった。

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、アトバコン+プログアニル塩酸塩群で 60.0%（15/25 例）、halofantrine 群で 34.8%（8/23 例）であった。比較的多くみられた有害事象は、アトバコン+プログアニル塩酸塩群では嘔吐が 44.0%（11/25 例）、悪心が 16.0%（4/25 例）、下痢が 12.0%（3/25 例）、不眠症 8.0%（2/25 例）で、halofantrine 群では浮動性めまい、下痢と悪心が各 8.7%（2/23 例）であった。
臨床的に重要な臨床検査値異常は治験薬投与開始後に発現したものであるが、殆どはマラリア感染によって認められるものであった。

結論：
マラリアに対する免疫がほとんどないか、又はまったくないと推定される欧州の合併症のない急性熱帯熱マラリア成人患者に対し、アトバコン+プログアニル塩酸塩群と halofantrine 群の治癒率はともに 100%で、両群の治療効果は同程度であった。</td></tr>
</table>

3）Bouchaud O，et al.：Am J Trop Med Hyg．2000；63（5-6）：274-279.

＜外国人のデータ＞

115-131 試験[10]（実施国：ケニア　Chloroquine 耐性地域）

合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児患者（Semi-immune）を対象にアトバコン+プログアニル塩酸塩の併用と halofantrine との有効性と安全性について比較検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検、ランダム化、実薬対照、群間比較</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児（3～12 歳）患者（Semi-immune）　168 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>原虫数 1000～200000/μL、体重 10kg 超、基礎疾患無し</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・混合感染の患者
・嘔吐が継続している患者
・治療開始前に QT 間隔の延長（0.44 秒以上）がみられた患者等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>アトバコン 20mg/kg＋プログアニル塩酸塩 8mg/kg、1 日 1 回 3 日間（84 例）
<table>
<tr><th>体重</th><th>アトバコン 250mg 錠/回</th><th>プログアニル塩酸塩 100mg 錠/回</th></tr>
<tr><td>11～20kg</td><td>1 錠（250mg）</td><td>1 錠（100mg）</td></tr>
<tr><td>21～30kg</td><td>2 錠（500mg）</td><td>2 錠（200mg）</td></tr>
<tr><td>31～40kg</td><td>3 錠（750mg）</td><td>3 錠（300mg）</td></tr>
<tr><td>40kg 超</td><td>4 錠（1000mg）</td><td>4 錠（400mg）</td></tr>
</table>
halofantrine 8mg/kg、1 日 3 回 1 日間（84 例）
<table>
<tr><th>体重</th><th>halofantrine 250mg 錠/回</th><th>総用量</th></tr>
<tr><td>11～18kg</td><td>0.5 錠（125mg）</td><td>375mg</td></tr>
<tr><td>19～25kg</td><td>0.75 錠（187.5mg）</td><td>562.5mg</td></tr>
<tr><td>26～31kg</td><td>1 錠（250mg）</td><td>750mg</td></tr>
<tr><td>32～40kg</td><td>1.5 錠（375mg）</td><td>1125mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>**有効性**：
治癒率（治験薬投与開始から 7 日以内に血液中から原虫が消失し、28 日後まで再燃のなかった患者の割合と定義）、原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）

安全性：
有害事象、28 日後までの身体所見及び臨床検査値</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**：
両群間で、治癒率に有意な差は認められなかった。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">治癒率</th><th colspan="3">PCT（時間）</th><th colspan="3">FCT（時間）</th></tr>
<tr><th></th><th>評価被験者数</th><th>治癒率（%）</th><th>評価被験者数</th><th>中央値</th><th>平均値</th><th>評価被験者数</th><th>中央値</th><th>平均値</th></tr>
<tr><td>アトバコン+プログアニル塩酸塩</td><td>81</td><td>93.8</td><td>83</td><td>64.5</td><td>64.9</td><td>68</td><td>29.8</td><td>35.9</td></tr>
<tr><td>halofantrine</td><td>83</td><td>90.4</td><td>84</td><td>50.4</td><td>50.2</td><td>73</td><td>35.3</td><td>39.2</td></tr>
</table>
安全性：
治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、アトバコン+プログアニル塩酸塩群で 26.2%（22/84 例）、halofantrine 群で 29.8%（25/84 例）であった。発現頻度がいずれかの群で 2 例以上であった事象は、アトバコン+プログアニル塩酸塩群では嘔吐が 13.1%（11/84 例）、そう痒症が 8.3%（7/84 例）、発疹が 3.6%（3/84 例）、腹痛、下痢及び頭痛が各 2.4%（2/84 例）であり、halofantrine 群では腹痛が 8.3%（7/84 例）、発疹が 6.0%（5/84 例）、食欲減退、下痢及び頭痛が各 4.8%（4/84 例）、そう痒症が 3.6%（3/84 例）、不眠症及び嘔吐が各 2.4%（2/84 例）であった。</td></tr>
</table>

結果	**結論**： Chloroquine 耐性が知られているケニアの合併症のない急性クロロキン耐性熱帯熱マラリア小児患者に対する、アトバコン+プログアニル塩酸塩併用の治療効果は、halofantrine と同程度であった。 アトバコン+プログアニル塩酸塩群では、halofantrine 群に比べて嘔吐がほぼ 2 倍多くみられ、halofantrine 群では、アトバコン+プログアニル塩酸塩群に比べて、腹痛、下痢、食欲減退が 2 倍以上多くみられたが、全体的にアトバコン+プログアニル塩酸塩の方が忍容性が高い傾向が認められた。

10）Anabwani G，et al，：Pediatr Infect Dis J．1999；18（5）：456-461.

＜外国人のデータ＞

MAL30013 試験[11)]（実施国：ガボン）

合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児患者（Semi-immune）を対象にアトバコン+プログアニル塩酸塩の併用と amodiaquine との有効性と安全性について比較検討した。

試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較
対象	合併症のない外国人急性熱帯熱マラリア小児患者（体重 5kg 以上 11kg 未満、Semi-immune）　200 例
主な登録基準	・体重 5kg 以上、11kg 未満、小児、男性又は女性患者 ・急性徴候（発熱等）が確認されている、合併症を伴わない熱帯熱マラリア感染患者 ・*P.falciparum* 無性原虫が 1000～200000/μL（*P.malariae* 又は *P.ovale* 混合感染患者も組入れ可）
試験方法	患者はアトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠（以下、小児用配合錠）群又は amodiaquine 群に 1：1 の割合でランダムに割り付けられた。 **アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠群　100 例** 小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg を含む）を 1 回 2 錠（体重 5kg 以上 9kg 未満）又は 1 回 3 錠（体重 9kg 以上 11kg 未満）で 1 日 1 回、3 日間経口投与した。経口投与のため、粉砕しコンデンスミルクと混合した。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は再投与した。 **amodiaquine 群　100 例** amodiaquine 塩水和物 1%懸濁液を 10mg/kg（体重 5kg 以上 11kg 未満）で 1 日 1 回、3 日間、総投与量が約 30mg/kg となるように投与した。
主要評価項目	**有効性**： ・29 日目における治癒率 ・1、2、3、4、8 及び 29 日目における原虫血症あり及び原虫血症なしの被験者の数 ・WHO のマラリア治療判定基準による分類 ・PCR 法及び Single Strand Conformational Polymorphism（SSCP）解析による原虫の分子学的評価 **安全性**： ・有害事象、臨床検査値
副次評価項目	**有効性**： 原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kg では 125mg/50mg、9～10kg では 187.5mg/75mg を 3 日間、食後に経口投与である。

結果

有効性（主要評価項目）：

・29 日目における治癒率

PP 集団では、治験薬との関連性が否定されない有害事象により中止した症例は治癒せずとした。また、ITT 集団では中止により評価不能であった症例は治癒せずとした。

29 日目における治癒率

	結果	小児用配合錠	amodiaquine
PP 集団	治癒	87（95%）	41（53%）
	治癒せず	5（5%）	37（47%）
	N	92	78
ITT 集団	治癒	87（87%）	42（42%）
	治癒せず	13（13%）	58（58%）
	N	100	100

PP 集団における、小児用配合錠群と amodiaquine 群の治癒率の差は 42%（95%信頼区間：30～54%）であり、この差は統計学的に有意であった（p＜0.001、Fisher の直接確率検定）。ITT 集団においても同様であり、小児用配合錠群と amodiaquine 群の治癒率の差は 45%（95%信頼区間：33～57%）であり、この差は統計学的に有意であった（p＜0.001、Fisher の直接確率検定）。

・1、2、3、4、8 及び 29 日目における原虫血症あり及び原虫血症なしの被験者の数

原虫学的結果（PP 集団）

日	小児用配合錠			amodiaquine		
	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能
1（ベースライン）	0	92（100%）	0	0	78（100%）	0
2	1（1%）	91（99%）	0	1（1%）	76（97%）	1（1%）
3	18（20%）	71（77%）	3（3%）	26（33%）	52（67%）	0
4	67（73%）	22（24%）	3（3%）	56（72%）	18（23%）	4（5%）
8	90（98%）	0	2（2%）[a)]	71（91%）	2（3%）	5（6%）[b)]
29	87（95%）	3（3%）	2（3%）	41（53%）	31（40%）	6（8%）

a）原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 1 例を含む
b）原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 4 例を含む

小児用配合錠群では 8 日目までに 98%の症例が陰性となり、この時点で原虫血症を有する症例は認められなかった。しかしながら、この時点の 2 例の評価不能症例のうち 1 例は、原虫血症が継続し 8 日目の前に治験中止となった症例であった。小児用配合錠群の 3 例で 29 日目に原虫血症が再燃した。
amodiaquine 群では 8 日目で 91%の症例が陰性であったが 2 例（3%）では原虫血症が認められた。また、5 例の評価不能症例のうち 4 例は、原虫血症が継続し 8 日目の前に治験中止となった症例であった。amodiaquine 群では 29 日目に 31 例（40%）で原虫血症が再燃した。

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kg では 125mg/50mg、9～10kg では 187.5mg/75mg を 3 日間、食後に経口投与である。

結果

・WHO のマラリア治療判定基準による分類

WHO マラリア治療判定基準に基づく分類

	ITT 集団		PP 集団	
	小児用配合錠（N=100）	amodiaquine（N=100）	小児用配合錠（N=92）	amodiaquine（N=78）
感受性あり 1)	87（87%）	42（42%）	87（95%）	41（53%）
抵抗性あり（R1）2)	3（3%）	31（31%）	3（3%）	31（40%）
抵抗性あり（R2）3)	0	2（2%）	0	2（3%）
抵抗性あり（R3）4)	2（2%）	4（4%）	1（1%）	4（5%）
評価不能	8（8%）	21（21%）	1（1%）	0

1）治験薬投与開始から 7 日以内に血中から原虫が消失し、その後再燃がない
2）原虫の消失は認められたが、その後再燃した
3）原虫が顕著に減少したが、7 日以内に消失には至らなかった
4）最初の 48 時間で原虫の顕著な減少が認められなかった

WHO マラリア治療判定基準によると、PP 集団において小児用配合錠群では 95%、amodiaquine 群では 53%の症例が感受性ありと判定された。小児用配合錠群では、初期に無性原虫の消失が確認された 3 例（3%）で 29 日目に原虫血症の再燃が認められ（R1）、1 例（1%）は最初の 48 時間で原虫の減少が認められなかった（R3）。amodiaquine 群では 31 例（40%）が R1 レベルの抵抗性を示し、2 例は 7 日間で原虫血症が消失せず（R2）、4 例は最初の 48 時間で原虫の減少が認められなかった（R3）。

・PCR 法及び Single Strand Conformational Polymorphism（SSCP）解析による原虫の分子学的評価
再燃例における遺伝学的フィンガープリント比較結果によると、再燃が認められ、ベースライン及び治療失敗時にサンプルが採取できた小児用配合錠群の 4 例中 2 例及び amodiquine 群の 30 例中 15 例で、遺伝学的に異なる原虫による再感染が認められた。

有効性（副次評価項目）：
・原虫消失時間（PCT）、発熱消失時間（FCT）

PCT 及び FCT（時間）

		PCT		FCT	
		小児用配合錠	amodiaquine	小児用配合錠	amodiaquine
PP 集団	平均値（SD）	86.7（46.2）	74.8（44.1）	54.3（49.2）	39.4（35.4）
	中央値	69.4	65.4	23.6	23.0
	範囲	21～190	23～212	16～190	16～161
	n	90	72	57	46
ITT 集団	平均値（SD）	86.2（45.8）	74.4（43.9）	54.8（48.4）	39.7（32.8）
	中央値	69.3	65.0	43.3	23.5
	範囲	21～190	23～212	16～190	16～161
	n	92	89	59	56

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kg では 125mg/50mg、9～10kg では 187.5mg/75mg を 3 日間、食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>結果</td><td>

安全性：

治験開始後 8 日目までに小児用配合錠群では 11/100 例（11%）、amodiaquine 群では 13/100 例（13%）に治験薬との関連が否定できない有害事象が発現した。

治験開始後 8 日目までに発現した治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（%）

器官別大分類 基本語	小児用配合錠 （N=100）	amodiaquine （N=100）
全体	11（11%）	13（13%）
胃腸障害		
下痢	6（6%）	7（7%）
嘔吐	2（2%）	2（2%）
便秘	1（1%）	0
悪心	0	1（1%）
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	1（1%）	1（1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1（1%）	3（3%）
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1（1%）

結論：

合併症のない小児（体重 5kg 以上 11kg 未満）の急性熱帯熱マラリアの治療に対して、小児用配合錠の 1 日 1 回 3 日間の経口投与の有効性及び安全性が示された。

</td></tr>
</table>

11）Borrmann S，et al.：Clin Infect Dis．2003；37（11）：1441-1447.

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kg では 125mg/50mg、9～10kg では 187.5mg/75mg を 3 日間、食後に経口投与である。

（予防）

＜外国人のデータ＞

MALB3001[13] 試験（実施国：ザンビア）

熱帯熱マラリア（Chloroquine 耐性）発症の危険性のある外国人健康成人（Semi-immune）を対象に本剤の予防薬としての有効性及び安全性について、プラセボを対照に検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>二重盲験、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>熱帯熱マラリア（Chloroquine 耐性）発症の危険性のある外国人健康成人（Semi-immune）
274 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>健康成人（16～65 歳）男女</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊娠もしくは授乳中の女性
・マラリア流行期に通常予防薬を服用している者
・アトバコン又はプログアニル塩酸塩に対し過敏症のある者等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法及び用量、投与期間
治療期：
配合錠 4 錠（アトバコン 1000mg/プログアニル塩酸塩 400mg）を、1 日 1 回、3 日間、食後に経口投与した。

予防期：
本剤群　136 例
配合錠 1 錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）を、1 日 1 回、10 週間（70 日間）、食後約 45 分以内に経口投与した。
プラセボ群　138 例
プラセボ 1 錠を、1 日 1 回、10 週間（70 日間）、食後約 45 分以内に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：予防期における原虫血症発症の有無（血液塗抹標本で原虫の有無を確認）
安全性：有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性：
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">ITT 集団</td><td colspan="2">PP 集団</td></tr>
<tr><td></td><td>プラセボ</td><td>本剤</td><td>プラセボ</td><td>本剤</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>138</td><td>134※3)</td><td>111</td><td>102</td></tr>
<tr><td>予防成功率</td><td>51%</td><td>75%</td><td>63%</td><td>98%</td></tr>
<tr><td>予防成功率の差
点推定値
95%信頼区間
P 値 1)</td><td>
-
-
-</td><td>
24%
12，36
＜0.001</td><td>
-
-
-</td><td>
35%
24，46
＜0. 001</td></tr>
<tr><td>予防失敗
合計
原虫血症
中止（有害事象）
中止（その他※）</td><td>
68
41
0
27</td><td>
34
2
0
32</td><td>
41
41
0
-</td><td>
2
2
0
-</td></tr>
<tr><td>有効率 2)
点推定値
95%信頼区間</td><td>
-
-</td><td>
49%
25，68</td><td>
-
-</td><td>
95%
79，100</td></tr>
</table>
1）Fisher の直接確率検定法
2）有効率=100×［1-（本剤群の予防失敗率/プラセボ群の予防失敗率）］
3）投与前のマラリア血液塗抹標本がない 2 例を除いた。
※主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。</td></tr>
</table>

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

結果	**安全性**： 治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 21.7%（30/138 例）、本剤群で 13.2%（18/136 例）であった。 比較的多くみられた治験薬との関連が否定できない有害事象（発現頻度が 2%以上）は、プラセボ群で、頭痛が 10.1%（14/138 例）、腹痛が 5.1%（7/138 例）、発熱、疼痛及び下痢が 2.9%（4/138 例）で、本剤群で頭痛が 4.4%（6/136 例）、腹痛が 3.7%（5/136 例）、下痢 1.5%（2/136 例）、浮動性めまい 1.5%（2/136 例）、咳嗽 1.5%（2/136 例）であった。 プラセボ群と比較して、本剤群で発現頻度が特に高い事象はなかった。 臨床検査値においても臨床的に重要な差はなかった。 バイタルサインと身体所見に関しても、血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍及び体温に変化はみられなかった。 **結論**： Chloroquine 耐性が知られているザンビアの熱帯熱マラリア発症の危険性がある被験者（Semi-immune）に対して、配合錠 1 錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）の 1 日 1 回投与は熱帯熱マラリア感染に対する予防効果を示した。 また有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度で、本剤の忍容性が確認された。

13）Sukwa TY，et al.：Am J Trop Med Hyg. 1999；60（4）：521-525.

＜外国人のデータ＞

MALB3003 試験[14)]（実施国：ガボン　Chloroquine 耐性地域）

熱帯熱マラリア感染症の危険性がある外国人小児を対象に本剤のマラリア予防薬としての有効性と安全性について検討した。

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	熱帯熱マラリア感染症の危険性がある外国人小児（4～16 歳：体重 11kg～40kg 未満）男児及び女児　319 例
主な登録基準	健康な小児（4～16 歳）男女
主な除外基準	・妊娠中もしくは授乳中の女性 ・避妊の意思のない者 ・マラリア流行期に通常予防薬を服用している者 ・アトバコン又はプログアニル塩酸塩に対し過敏症のある者等
試験方法	**治療期：319 例** 被験者の体重に応じて下記製剤を、1 日 1 回、3 日間、食後に経口投与した。

体重	1 日量（アトバコン/プログアニル塩酸塩）
11～20kg	アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 4 錠（250mg/100mg）
>20～30kg	アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠 2 錠（500mg/200mg）
>30～40kg	アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠 3 錠（750mg/300mg）
＞40kg	アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠 4 錠（1000mg/400mg）

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>

予防期：265 例（本剤群 125 例、プラセボ群 140 例）
被験者の体重に応じて下記製剤を、1 日 1 回、12 週間（84 日間）、食後約 45 分以内に経口投与した。

<table>
<tr><th>体重</th><th>1 日量（アトバコン/プログアニル塩酸塩）</th></tr>
<tr><td>11～20kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 1 錠（62.5mg/25mg）
又はプラセボ 1 錠</td></tr>
<tr><td>>20～30kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 2 錠（125mg/50mg）
又はプラセボ 2 錠</td></tr>
<tr><td>>30～40kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 3 錠（187.5mg/75mg）
又はプラセボ 3 錠</td></tr>
<tr><td>＞40kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠 1 錠（250mg/100mg）
又はプラセボ 1 錠</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>

有効性：
予防期における原虫血症発症の有無

</td></tr>
<tr><td>副次的
評価項目</td><td>

安全性：
有害事象、臨床検査の結果（血液検査及び血液生化学的検査）及びバイタルサイン

</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>

有効性：

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">ITT 集団</th><th colspan="2">PP 集団</th></tr>
<tr><th></th><th>プラセボ</th><th>本剤</th><th>プラセボ</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>140</td><td>124</td><td>134</td><td>113</td></tr>
<tr><td>予防成功率</td><td>78%</td><td>92%[1)]</td><td>81%</td><td>100%[2)]</td></tr>
<tr><td>予防失敗</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>合計</td><td>31</td><td>10</td><td>25</td><td>0</td></tr>
<tr><td>原虫血症</td><td>25</td><td>0</td><td>25</td><td>0</td></tr>
<tr><td>中止（有害事象）</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>中止（その他※）</td><td>6</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>有効率[3)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>点推定値</td><td>-</td><td>64%</td><td>-</td><td>100%</td></tr>
<tr><td>95%信頼区間</td><td>-</td><td>19，88</td><td>-</td><td>65，100</td></tr>
</table>

1）P=0.002，Mantel-Haenszel 検定
2）P＜0.001，Mantel-Haenszel 検定
3）有効率=100×［1-（本剤群の予防失敗率/プラセボ群の予防失敗率）］
※主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

安全性：
報告された有害事象の種類及び発現頻度については、本剤群とプラセボ群との間で有意差は認められなかった。治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 40.7%（57/140 例）、本剤群で 41.6%（52/125 例）であった。
比較的多くみられた治験薬との関連が否定できない有害事象（いずれかの群で発現頻度が 2%以上）は、腹痛（本剤群 39/125 例 31.2%、プラセボ群 28.6%）、頭痛（本剤群 17/125 例 13.6%、プラセボ群 13.6%）、嘔吐（本剤群 9/125 例 7.2%、プラセボ群 5.7%）であった。
予防群間で血液検査又は血液生化学的検査の異常値に臨床的に重要な差は認められなかった。

結論：
熱帯熱マラリア発症の危険性がある小児に対して、本剤は熱帯熱マラリア原虫に起因する感染症を有効かつ安全に予防することが示唆された。

</td></tr>
</table>

14）Lell B，et al.：Lancet．1998；351（9104）：709-713.

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

＜外国人のデータ＞

MAL30012 試験[19]（実施国：カナダ、フランス、デンマーク、ドイツ、オランダ、英国）

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない外国人健康小児を対象に小児用配合錠の予防薬としての有効性及び安全性について、chloroquine/プログアニル塩酸塩を対照に検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>非盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康小児（3～16 歳）　221 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>3～16 歳、体重 11～50kg でマラリア流行地に 28 日間以内の旅行予定がある健康小児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
小児用配合錠群：体重 40kg 超の被験者にはアトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1 錠を、流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地退去 7 日後まで 1 日 1 回経口投与した。体重 40kg 以下の被験者に対しては、下記用量を 1 日 1 回経口投与した。

<table>
<tr><td>体重</td><td>1 日量（アトバコン/プログアニル塩酸塩）</td></tr>
<tr><td>11～20kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 1 錠（62.5mg/25mg）</td></tr>
<tr><td>21～30kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 2 錠（125mg/50mg）</td></tr>
<tr><td>31～40kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠 3 錠（187.5mg/75mg）</td></tr>
<tr><td>＞40kg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠 1 錠（250mg/100mg）</td></tr>
</table>

chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群：流行地に到着する少なくとも 1 週前から流行地退去 4 週後まで chloroquine 錠を週に 1 回、プログアニル塩酸塩錠を流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地退去 4 週後まで 1 日 1 回、WHO の推奨に従い体重に応じて経口投与した。

chloroquine の用法及び用量

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">体重（kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>11～14</td><td>15～18</td><td>19～35</td><td>35～50</td></tr>
<tr><td>chloroquine（mg）</td><td>週ごとに 1/2 錠
（77.5）</td><td>週ごとに 3/4 錠
（116.25）</td><td>週ごとに 1 錠
（155）</td><td>週ごとに 2 錠
（310）</td></tr>
</table>

プログアニル塩酸塩の用法及び用量

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">体重（kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>11～16</td><td>17～24</td><td>25～35</td><td>35～50</td></tr>
<tr><td>プログアニル
塩酸塩（mg）</td><td>1 日 1/2 錠
（50）</td><td>1 日 3/4 錠
（75）</td><td>1 日 1 錠
（100）</td><td>1 日 1.5 錠
（150）</td></tr>
</table>

なお、英国及びデンマークでは、各国のガイドラインに従い、以下の用法及び用量で経口投与した。

英国での chloroquine 及びプログアニル塩酸塩の用法及び用量

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">体重（kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>10～15.9</td><td>16～24.9</td><td>25～44.9</td><td>≧45</td></tr>
<tr><td>chloroquine（mg）</td><td>週ごとに 3/4 錠
（116.25）</td><td>週ごとに 1 錠
（155）</td><td>週ごとに 1.5 錠
（232.5）</td><td>週ごとに 2 錠
（310）</td></tr>
<tr><td>プログアニル
塩酸塩（mg）</td><td>1 日 3/4 錠
（75）</td><td>1 日 1 錠
（100）</td><td>1 日 1.5 錠
（150）</td><td>1 日 2 錠
（200）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>
デンマークでの chloroquine 及びプログアニル塩酸塩の用法及び用量
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">体重（kg）</td></tr>
<tr><td></td><td>10～19</td><td>20～29</td><td>30～44</td><td>45～90</td></tr>
<tr><td>chloroquine（mg）</td><td>週ごとに 1/2 錠
（77.5）</td><td>週ごとに 1 錠
（155）</td><td>週ごとに 1.5 錠
（232.5）</td><td>週ごとに 2 錠
（310）</td></tr>
<tr><td>プログアニル
塩酸塩（mg）</td><td>1 日 1/2 錠
（50）</td><td>1 日 1 錠
（100）</td><td>1 日 1.5 錠
（150）</td><td>1 日 2 錠
（200）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>安全性：
アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠と chloroquine/プログアニル塩酸塩併用の比較</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：
アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠と chloroquine/プログアニル塩酸塩併用の比較</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>
安全性：
旅行開始時からマラリア流行地退去 7 日後までの期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 35%（39/110 例）、chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群で 37%（41/111 例）であった。
旅行開始時からマラリア流行地退去 7 日後までの期間に、治験薬との関連が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 7%（8/110 例）、chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群で 8%（9/111 例）であった。
いずれかの群で 2%以上に認められた主な治験薬との関連が否定できない有害事象は、「胃腸障害」の下痢、腹痛、嘔吐、悪心であった。
治験薬投与期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 35%（39/110 例）、chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群で 41%（46/111 例）であった。
治験薬投与期間に、治験薬との関連が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 8%（9/110 例）、chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群で 14%（16/111 例）であった。
いずれかの群で 2%以上に認められた主な治験薬との関連が否定できない有害事象は、「胃腸障害」の下痢（本剤群の発現率 4/110 例）、腹痛、嘔吐、悪心であった。
またいずれの投与群においても、臨床的に重要な臨床検査値異常は確認されなかった。

有効性：
全 221 例が退去 60 日後までの追跡調査期間を完了し、全例から有効性データを得た。両群において、マラリアと診断された症例はいなかった。
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td colspan="2">ITT 集団</td><td colspan="2">PP 集団</td></tr>
<tr><td>治療群</td><td>本剤群</td><td>chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群</td><td>本剤群</td><td>chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>110</td><td>111</td><td>94</td><td>95</td></tr>
<tr><td>予防失敗例数</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>最大有効率（%）注 1)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr>
<tr><td>95%信頼区間</td><td>97，100</td><td>97，100</td><td>96，100</td><td>96，100</td></tr>
</table>
注 1）最大有効率=100×（1-マラリア発症例数/マラリア流行地域退去 60 日後の有効性データが得られている例数）

結論：
マラリアに対する免疫を持たない小児旅行者のマラリア予防において、本剤の忍容性、有効性が示された。
</td></tr>
</table>

19）Camus D，et al.：Clin Infect Dis．2004；38（12）：1716-1723.

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

＜外国人のデータ＞

MAL30015 試験[16]（実施国：ガボン）

熱帯熱マラリア感染の危険がある外国人健康小児を対象に小児用配合錠の予防薬としての有効性及び安全性について、プラセボを対照に検討した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>マラリア感染リスクのある健康小児（4～16 歳）　330 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・男性又は女性
・健康状態良好
・マラリア感染のリスクを有する
・4～16 歳
・体重 11kg 以上、40kg 以下</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td>体重</td><td>用量
（1 錠中にアトバコン 62.5mg、プログアニル塩酸塩 25mg を含む）</td></tr>
<tr><td>11～20kg</td><td>1 回 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠　62.5mg/25mg）</td></tr>
<tr><td>21～30kg</td><td>1 回 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠　125mg/50mg）</td></tr>
<tr><td>31～40kg</td><td>1 回 3 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩小児用配合錠　187.5mg/75mg）</td></tr>
</table>
予防期には小児用配合錠又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>**有効性**：
小児の熱帯熱マラリア予防の有効性</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>**安全性**：
・小児の熱帯熱マラリア予防における安全性及び忍容性
・小児の腸チフス（Ty21a）及びコレラ（CDV103-HgR）ワクチンによる免疫反応に対する小児用配合錠投与の影響</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**有効性**：
マラリア予防効果（ITT 集団及び PP 集団）
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>結果</td><td>プラセボ群
n（%）</td><td>小児用配合錠群
n（%）</td></tr>
<tr><td>ITT</td><td>失敗[1),2)]
成功
N</td><td>52（32）
113（68）
165</td><td>16（10）
149（90）
165</td></tr>
<tr><td>PP</td><td>失敗[1)]
成功
N</td><td>31（22）
113（78）
144</td><td>1（＜1）
149（99）
150</td></tr>
</table>
1）血液塗抹標本で熱帯熱マラリア感染陽性が確認された症例を含む。ITT 集団では、更に何らかの理由で中止・脱落となった症例も含む。
2）原虫血症発現はプラセボ群 31 例、小児用配合錠群 1 例、有害事象による中止例は両群とも 0 例、その他の理由による中止例はプラセボ群 21 例、小児用配合錠群 15 例であった。主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

ITT 集団では予防成功率が小児用配合錠群で 90%、プラセボ群で 68%であった。PP 集団では予防成功率が小児用配合錠群で 99%、プラセボ群で 78%であった。成功率の差は、ITT 集団で 21.8%（95%信頼区間：13.4%，30.2%）、PP 集団で 20.9%（95%信頼区間：14.0%，27.7%）であった。</td></tr>
</table>

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

結果

体重別のマラリア予防効果（ITT 集団及び PP 集団）

解析対象集団	結果	プラセボ群			小児用配合錠群		
		11～20kg n（%）	21～30kg n（%）	31～40kg n（%）	11～20kg n（%）	21～30kg n（%）	31～40kg n（%）
ITT	失敗 1)	25（45）	11（20）	16（29）	6（11）	5（9）	5（9）
	成功	30（55）	44（80）	39（71）	49（89）	50（91）	50（91）
	N	55	55	55	55	55	55
PP	失敗 1)	15（33）	7（14）	9（19）	0	0	1（2）
	成功	30（67）	44（86）	39（81）	49（100）	50（100）	50（98）
	N	45	51	48	49	50	51

1）血液塗抹標本で熱帯熱マラリア感染陽性が確認された症例を含む。ITT 集団では、更に中止・脱落となった症例も含む。

小児用配合錠群の予防失敗例数は、ITT 集団及び PP 集団において、各体重層で同程度であった。小児用配合錠群の PP 集団では体重 31～40kg の層で 1 例のみ予防失敗がみられた。

安全性：

予防期に発現した治験薬との関連が否定できない有害事象は、小児用配合錠群の 1 例で、中等度の悪心のみ報告された。悪心は 24 時間以内に回復したため、治験薬の用量は変更しなかった。

治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 （N=165） n（%）	小児用配合錠群 （N=165） n（%）
全体	0	1（＜1）
胃腸障害		
悪心	0	1（＜1）

ワクチン反応率を、ワクチン投与後の腸チフス菌に対する抗体価が少なくとも 2 倍以上上昇した症例（ワクチン投与後の抗体価≧1EU/ml）、ワクチン投与後のコレラ菌に対する抗体価が 4 倍以上上昇した症例の割合により決定した。

腸チフス菌及びコレラ菌に対する抗体反応率（ITT 集団）

抗体	プラセボ群（N=123）		小児用配合錠群（N=152）	
	陽性 n（%）	陰性 n（%）	陽性 n（%）	陰性 n（%）
腸チフス菌				
IgG	83（67）	40（33）	112（74）	40（26）
IgA	40（33）	83（67）	69（45）	83（55）
コレラ菌	27（22）	96（78）	41（27）	111（73）

結論：
・小児の熱帯熱マラリアの予防において、小児用配合錠の有効性が示された。
・熱帯熱マラリア感染リスクのある小児に対し、小児用配合錠の投与の安全性が示唆された。
・小児用配合錠による予防は、併用投与した腸チフスワクチン及びコレラワクチンの液性免疫反応を阻害しない。

16）Faucher JF，et al.：Clin Infect Dis．2002；35（10）：1147-1154.

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、11～20kg では 62.5mg/25mg、21～30kg では 125mg/50mg、31～40kg では 187.5mg/75mg、＞40kg では 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

3）安全性試験

＜外国人のデータ＞

MALB3002 試験[15]（実施国：南アフリカ 4 施設　chloroquine 耐性地域）

熱帯熱マラリア発症の危険性のある外国人健康成人（Non-immune）を対象に本剤を投与して、マラリア予防薬としての安全性と有効性を検討した。

試験デザイン	非盲検、非対照
対象	マラリア非流行地域から南アフリカの熱帯熱マラリア流行地域（chloroquine 耐性地域）に渡航する健康成人（Non-immune、軍人）175 例
主な登録基準	マラリア感染地域へ渡航する健康な成人（16～65 歳）男女
主な除外基準	・妊娠もしくは授乳中の者 ・避妊の意思のない者 ・ICT Malaria P.f.検査で陽性の者 ・アトバコン又はプログアニル塩酸塩に対して過敏症のある者 ・臨床的に重大な合併症があると治験責任医師が判断した者等
試験方法	アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg を 1 日 1 回、10 週間投薬　175 例
主要評価項目	**安全性**： 有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン
副次的 評価項目	**有効性**： 予防期における原虫血症発症の有無（血液塗抹標本で原虫の有無を確認、現場では ICT Malaria P.f.検査で熱帯熱マラリア感染の有無を確認）。 予防期において原虫血症の発症が認められなかった被験者の割合を予防成功率として示す。
結果	**安全性**： 本剤の忍容性は良好であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は 16.6%（29/175 例）で内訳は頭痛 6.9%（12/175 例）、腹痛 2.3%（4/175 例）、咳嗽 1.7%（3/175 例）、皮膚障害 1.7%（3/175 例）等であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象により、3 例が治験を中止した（頭痛 2 例、悪心と浮動性めまい 1 例）。臨床検査値に治験薬の影響はみられなかった。バイタルサイン：血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍及び体温に変化はみられなかった。 **有効性**： ITT 集団 / PP 集団 被験者数：175 / 113 予防成功率：69% / 97% 95%信頼区間：61，75 / 92，99 予防失敗 合計：55 / 3 原虫血症：1 / 0 中止（有害事象）：3 / 3 中止（その他）：51 / - **結論**： 本剤は、熱帯熱マラリア流行地域を訪問するマラリアに免疫のない旅行者（Non-immune）の予防薬として、優れた安全性と有効性を示すことが明らかとなった。

15）Dirk van der Berg J，et al.：Clin Ther．1999；21（4）：741-749.

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

4）患者・病態別試験

該当しない

（6）治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

＜使用成績調査＞[27)]

【調査方法】

選定した施設において、マラリアの治療又は予防のために、本剤販売開始日以降に本剤を初めて使用した全症例を対象に、本剤の使用実態下での安全性及び有効性について調査を行い、以下の事項を把握することを目的として実施した。

① 未知の副作用

② 本剤の使用実態下における副作用の発現状況

③ 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因

観察期間は、治療症例及び予防症例でそれぞれ以下の通りとした。

●治療：1 症例当たりの観察期間は、原則として治療期間（本剤投与開始日～3 日目）及び追跡観察期間（本剤投与終了後、本剤投与開始日より 21 日目まで）とした。

●予防：1 症例当たりの標準的な観察期間は、予防期間（本剤投与開始日～投与終了日）及び追跡観察期間*（本剤投与終了後、本剤投与開始日より 3 カ月目まで）とした。

*投与終了時点で情報を収集し、安全性情報が確認できた場合、追跡観察は不要とした。

観察終了時の有効性については、以下の通り評価した。

●治療：観察期間終了時までの臨床経過等を総合的に評価し、「治癒」、「再燃」、「悪化」、「判定不能」のいずれかで判定した。

●予防：観察期間終了時までのマラリア発症の有無について、「発症せず」、「発症」、「判定不能」のいずれかで判定した。

【調査結果】

安全性解析対象症例 557 例（治療 69 例、予防 488 例）における副作用発現割合は 13.29％（74/557 例）であり、主な副作用は、報告例数の多い順に、「下痢」（25 例）、「悪心」（6 例）及び「上腹部痛」、「嘔吐」、「軟便」（各 5 例）等であった。有効性解析対象症例（治療）51 例における有効割合は 100.00％（51/51 例）であり、有効性解析対象症例（予防）486 例における有効割合は 100.00％（486/486 例）であった。

27）大竹理恵ほか：臨床医薬．2018；34（7）：497-515.

＜特定使用成績調査＞[28)]

【調査方法】

マラリアの治療又は予防のために、本剤が初めて処方された小児症例（治療：体重 11kg 未満の小児、予防：体重 40kg 以下の小児）を対象とし、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的として実施した。

観察期間は、治療症例及び予防症例でそれぞれ以下の通りとした。

●治療：原則として本剤投与開始日より 21 日目までとした。

●予防：原則として本剤投与開始日より 3 カ月目までとした。

観察終了時の有効性については、以下の通り評価した。

●治療：本剤投与開始日から観察期間終了時までの臨床症状の経過等より、「治癒」、「再燃」、「悪化」、「判定不能」のいずれかで有効性を総合的に評価した。

●予防：本剤投与開始日から観察期間終了時までのマラリア発症の有無について、「発症せず」、「発症」、「判定不能」のいずれかで有効性を総合的に評価した。

【調査結果】

安全性解析対象症例 29 例（予防）における副作用発現割合は 17.24%（5/29 例）であり、主な副作用は、報告例数の多い順に、「下痢」及び「悪心」（各 2 例）、「軟便」及び「発疹」（各 1 例）であった。有効性解析対象症例 29 例（予防）における有効割合は 100.00%（29/29 例）であった。なお、本調査において治療症例は収集されなかった。

28）野瀬靖代ほか：Prog Med．2021；41（7）：671-679.

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

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

＜作用部位＞

マラリア原虫を保有する蚊にヒトが吸血されると、蚊の唾液腺に存在する感染性のスポロゾイトがヒト血中に侵入し、速やかに肝臓に移行する[29]。肝細胞内でスポロゾイト（肝内型）は急速に分裂し、一つのスポロゾイトから 10000～40000 のメロゾイトが生じる。肝細胞を破壊し血中に出たメロゾイトは赤血球に侵入し、形態を変えながら分裂して一つのメロゾイトから 8～32 の新たなメロゾイト（赤内型）が生じる。この段階で赤血球は破壊され、放出されたメロゾイト（赤内型）は新たな赤血球に侵入し、以後このサイクルを繰り返す。感染者は、赤血球破壊及びメロゾイト放出が刺激となり発熱、悪寒等のマラリアの症状を呈する。本剤は、スポロゾイト及びメロゾイトに作用し、分裂に必要な DNA 合成を阻害することで抗マラリア原虫活性を示す。

＜作用機序＞

アトバコン

アトバコンは、*P. falciparum* 及び *P. yoelii* から分離したミトコンドリアのチトクローム *c* レダクターゼ活性を約 1nM の EC_{50} で阻害した。ラット肝ミトコンドリアのチトクローム *c* レダクターゼ活性に対する阻害作用は弱く、マラリア原虫のチトクローム bc_1（Complex Ⅲ）における電子伝達系を選択的に阻害することが示された[30]。アトバコンはこのような Complex Ⅲの阻害作用を介して、ミトコンドリア電子伝達系とリンクした酵素であり、ピリミジンの *de novo* 合成に必須であるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHOD）を阻害し、ピリミジンの *de novo* 合成を阻害することにより抗マラリア原虫活性を示す[31]。

プログアニル

プログアニルの活性代謝物である cycloguanil は 0.78nM の阻害定数（K_i）で、ネズミマラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を選択的に阻害した[32]。マラリア原虫の DHFR は、DNA 合成に必要な dTMP の合成酵素であり、更に dTMP 合成等に必要な補酵素であるテトラヒドロ葉酸を合成する酵素でもある[33]。プログアニルは cycloguanil を介して dTMP 合成を阻害することで、マラリア原虫の DNA 合成を低下させると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 抗マラリア原虫活性

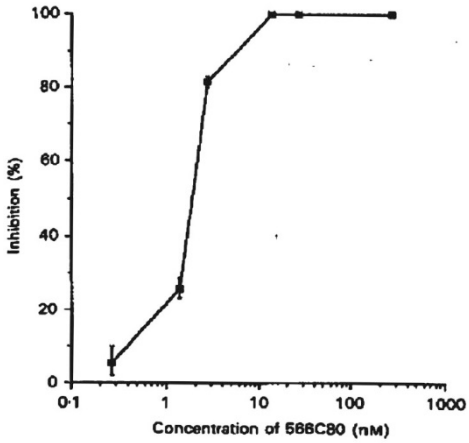
a) アトバコン（*in vitro*）

アトバコンは *in vitro* で、アフリカ及びアジアのマラリア患者血液由来の熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum*）株[34]、ならびにアフリカのマラリア患者血液由来で chloroquine 感受性及び耐性の *P. falciparum* 株[35] に対して、いずれも約 1～2nM の IC_{50} で抗マラリア原虫活性を示した。

アトバコンの *in vitro* 抗マラリア原虫活性

被験物質	*P. falciparum* に対する抗マラリア原虫活性			
	文献[20]		文献[21]	
	(IC_{50} の中央値，nM)		(IC_{50} の幾何平均値，nM)	
	アフリカでの臨床分離株 (n)	アジアでの臨床分離株 (n)	アフリカでの Chloroquine 感受性臨床分離株 (n=35)	アフリカでの Chloroquine 耐性臨床分離株 (n=26)
アトバコン	1.6（62）	1.0（34）	0.889	0.906

アトバコンは、ヒト肝癌細胞株（HepG2）に感染させたネズミマラリア原虫株（*P. berghei*）の肝内型であるスポロゾイトに対して濃度依存的な抗スポロゾイト活性を示し、その ED_{50} は 1.85nM であった[36]。



アトバコンの抗スポロゾイト活性

b) プログアニル塩酸塩（*in vitro*）

プログアニルの活性代謝物である cycloguanil は、*in vitro* で臨床分離 *P. falciparum* 株に対して抗マラリア原虫活性を示した（ID_{50}：17.6～761.9nM）。また、プログアニルも cycloguanil の 10 倍以上の濃度で抗マラリア原虫活性を示した（ID_{50}：2422～13896nM）[37]。

各種臨床分離熱帯熱マラリア株に対するプログアニルと cycloguanil の原虫活性（ID_{50}）

臨床分離熱帯熱マラリア株	プログアニル（nM）	cycloguanil（nM）
M24	8315	17.6
M25	7050	31.5
M65	2422	36.0
K33	12075	31.8
K41	7716	30.4
K34	7346	761.9
K39	13896	715.9

分離国：ケニア

c）アトバコン及びプログアニル塩酸塩併用（*in vitro*）

アトバコンと各種抗マラリア薬各種を併用し、薬剤耐性 *P. falciparum* 株に対する抗原虫活性を *in vitro* で評価した結果、プログアニルとの併用でのみ薬剤耐性マラリア原虫株に対し、相乗的な抗マラリア原虫活性を示した[38]。

アトバコン及び種々の抗マラリア薬の併用における相互作用

併用薬	薬剤耐性マラリア原虫株に対する相互作用					
	W-2 株（多剤耐性）		D-6 株（メフロキン耐性）		C2B 株（ヒドロキシナフトキノン耐性）	
	I*	相互作用	I*	相互作用	I*	相互作用
プログアニル	+2.88 +2.43	相乗 相乗	+2.56	相乗	+2.56	相乗
Cycloguanil	+2.21	相乗	+0.13 -0.73	軽度相乗 軽度拮抗	+1.66	相乗
Chloroquine	-1.84	拮抗	-1.40	拮抗	-	-
メフロキン	-1.19	拮抗	-	-	-	-
キニン	-1.36	拮抗	-	-	-	-
プリマキン	-0.79	軽度拮抗	-	-	-	-
テトラサイクリン	+1.27	相乗	+1.11	相乗	+0.02 -0.08	相加 相加
アーテスネート	-0.18	軽度拮抗	-	-	-	-

＊：相互作用パラメータ（I＞0 のとき相乗作用、I=0 のとき相加作用、I＜0 のとき拮抗作用が示唆される）

方法

アトバコン及び種々の併用薬を単独又はいくつかの濃度比（基本的に 1：5、1：2、2：1 及び 5：1）での希釈系列で 96 ウェルマイクロプレートに入れ、*P. falciparum* の薬剤耐性株（W-2：多剤耐性株、D-6：メフロキン耐性株及び C2B：臨床分離ヒドロキシナフトキノン耐性株）を加えて放射性ラベルしたヒポキサンチンとともに 72 時間培養した。培養終了後に、マラリア原虫に取り込まれたヒポキサンチン量を指標に測定したマラリア原虫数から各ウェルの阻害率及び各濃度比での各薬剤の IC_{50} を算出した。併用効果（相乗、相加又は拮抗作用）は、以下の式に基づくアイソボログラムを作成し判定した。

$Yi = I - [Xi/(Xi + eI \times (1 - Xi))]$

Yi：併用薬存在下でのアトバコンの IC_{50}、Xi：アトバコン存在下での併用薬の IC_{50}

2）*In vivo* 抗マラリア活性

a）アトバコン

i） 蚊体内オーシストに対する効果（マウス）

P. berghei ANKA のガメトサイト感染マウスにアトバコンを投与したのち、マラリア媒介蚊に吸血させた結果、蚊体内オーシスト数はアトバコンの用量に依存して減少し、0.1mg/kg 以上では溶媒投与マウスを吸血させた蚊に比べて 97%以上の減少を示した。これらの蚊に他の非感染マウスを吸血させてもマウスはマラリアを発症しなかった[39]。

ii） 熱帯熱マラリアに対する治療効果（サル）

ヨザルに *P. falciparum*（5×10^5/匹）を感染させ、1～2%の寄生虫血症を呈するようになる感染 8 日後から、アトバコン 1mg/kg を 1 日 1 回、3～7 日間経口投与したところ、2～4 日間の投与により、すべてのヨザルで循環血中の *P. falciparum* が完全に消失し、7 日間の投与で治癒した。

b）プログアニル塩酸塩

i） 寄生虫血症に対する効果（マウス）

P. berghei ANKA 株感染マウスに、接種日から 4 日間プログアニル塩酸塩（20～40mg/kg）を経口投与したところ、32.0mg/kg/日の最小有効量で寄生虫血症の程度を軽減した[40]。

ii） マラリア感染サルからマラリア媒介蚊へのマラリア原虫の伝染抑制作用（サル）

サルマラリア原虫（*P. cynomolgi*）感染アカゲザル 2 匹に、プログアニル塩酸塩を 5.6 及び 11.3mg/kg/日（ヒトでの 1 日用量の 150 及び 300mg に相当）を 5 日間経口投与し、投与前及び投与期間中にマラリア媒介蚊（*Anopheles maculatus*）に吸血させ、蚊腸内のオーシスト数及び蚊唾液腺内でのスポロゾイト数を測定した。プログアニル塩酸塩投与後、オーシスト数及びスポロゾイト数は共に減少した。また、投与期間中のどの時期に吸血させた蚊においてもスポロゾイトは持続的に認められなかった[41]。

3）薬剤耐性

a）アトバコン

i） 2002 年に熱帯熱マラリアを発症し、本剤による治療後に再燃した 45 歳のナイジェリア人男性患者から、本剤に対する初めての耐性 *P. falciparum* 分離株が報告されている[42]。この耐性株はアトバコンに対する *in vitro* 感受性が低下していた（感受性株の IC_{50} 0.002μmol/L、耐性株の IC_{50} 1.9μmol/L）。また、アトバコンの活性部位であるチトクローム *b* 遺伝子のチロシン 268 がアスパラギンに置き換わったアトバコン耐性変異（Y268N）が認められた。なお、再燃したマラリアはキニン及びドキシサイクリンの連続治療により寛解した。

ii） 2002 年に熱帯熱マラリアを発症し、本剤の治療後の再燃時に分離した *P. falciparum* 株から、本剤投与前の株では認められなかったアトバコン耐性変異（Y268S）がチトクローム *b* 遺伝子に検出されている[43]。この症例でも再燃した熱帯熱マラリアはキニン及びドキシサイクリンの併用治療で寛解した。本剤の投与前及び再燃時に分離された株はともに、cycloguanil 耐性のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）遺伝子変異を有していた。

iii) アトバコンの単独治療後の再燃患者からアトバコンに対する感受性が顕著に低下し、チトクローム *b* 遺伝子のアトバコン結合領域に単一の変異（Y268S）を持つアトバコン耐性熱帯熱マラリア原虫株が検出された[12, 44]。

b）プログアニル塩酸塩

i） プログアニルに関しては、DHFR 遺伝子に cycloguanil 耐性の遺伝子変異を持つ臨床分離熱帯熱マラリア原虫株が増加しており、S108N の単一変異を持つ株は中等度耐性を示し、その変異に N51I、C59R 又は I164L の変異が 1 種類以上加わると高度耐性の傾向を示した[45, 46]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

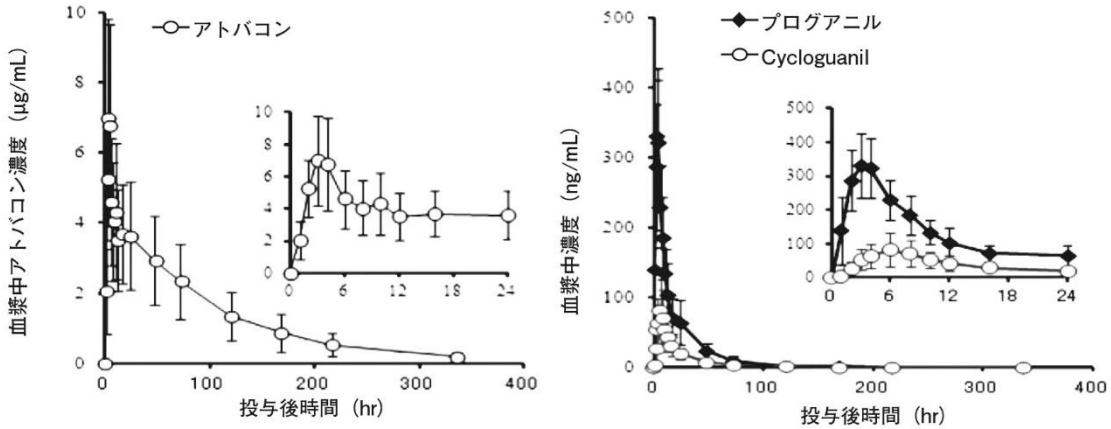
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回投与[23)]

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の血漿中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。



日本人健康成人男性に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度推移（平均値±標準偏差、10 例）

日本人健康成人男性に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	Cmax（μg/mL） tmax（hr） $AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL） $t_{1/2}$（hr）	7.3±2.9 3（2，4） 466.7±200.6 69.5±19.6
プログアニル	Cmax（ng/mL） tmax（hr） $AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL） $t_{1/2}$（hr）	364.5±93.1 3（2，6） 4837.2±1573.8 18.0±3.4
Cycloguanil	Cmax（ng/mL） tmax（hr） $AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL） $t_{1/2}$（hr）	86.0±52.1 6（4，8） 1396.8±603.7 18.6±4.8

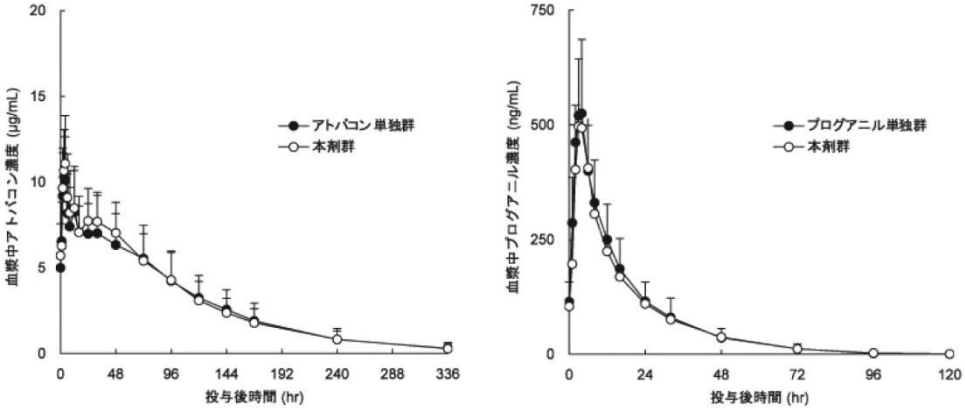
平均値±標準偏差（10 例）、tmax：中央値（範囲）

2）健康成人（外国人）反復投与

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人 18 例を対象にアトバコン 1000mg（250mg を 4 錠：アトバコン単独群）、プログアニル塩酸塩 400mg（100mg を 4 錠：プログアニル単独群）及び配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの血漿中のアトバコン及びプログアニルの濃度推移を図に、血漿中のアトバコン、プログアニル及びその代謝物である cycloguanil の薬物動態パラメータを表に示す。本剤群とアトバコン単独群の血漿中アトバコン濃度、本剤群とプログアニル単独群の血漿中プログアニル濃度は、いずれもほぼ同様に推移した。

以上のことから、外国人の健康成人にアトバコン及びプログアニルを併用経口投与したときのアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態は単独投与時と比べて明らかな変化はないと考えられた。



（A）血漿中アトバコン濃度推移　　（B）血漿中プログアニル濃度推移

外国人健康成人にアトバコン 1000mg、プログアニル塩酸塩 400mg 及び
本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を
それぞれ 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの血漿中アトバコン及びプログアニル濃度推移（平均値±標準偏差、18 例）

外国人健康成人にプログアニル塩酸塩 400mg、アトバコン 1000mg 及び
本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を
それぞれ 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	単独群	併用群	併用群/単独群（%）	90%信頼区間
アトバコン				
Cmax（μg/mL）	10.52	11.54	109.7	102.2，117.7
tmax（hr）#1	3	3	0#2	0-0.5
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	549	510	92.9	78.8，109.5
$t_{1/2}$（hr）	57.1	59.0	103.4	96.1，111.2
プログアニル				
Cmax（ng/mL）	547.6	509.4	93.0	87.1，99.3
tmax（hr）#1	3	3	0#2	0-1
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	6437	5998	93.2	84.1，103.2
$t_{1/2}$（hr）	13.7	14.5	106.3	99.7，113.3
Cycloguanil				
Cmax（ng/mL）	82.1	79.2	96.5	92.1，101.0
tmax（hr）#1	6	6	-1#2	-1-0
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	1355	1203	88.8	79.3，99.4
$t_{1/2}$（hr）	11.1	11.8	105.6	93.0，119.9

最小二乗平均値（18 例）、#1：中央値、#2：中央値の差

3）小児

＜外国人のデータ＞

急性熱帯熱マラリアの小児患者（5～12 歳）9 例を対象にアトバコン（約 17mg/kg）及びプログアニル塩酸塩（約 7mg/kg）を食後に 1 日 1 回 3 日間併用投与したときの血漿中には、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil が検出された。

急性熱帯熱マラリアの小児患者（5～12 歳）にアトバコン（約 17mg/kg）及び プログアニル塩酸塩（約 7mg/kg）を食後に 1 日 1 回 3 日間併用投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	Cmax（μg/mL）	2.81±1.44
	tmax（hr）	11.4±7.6
	$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	161.8±126.9
	$t_{1/2}$（hr）	31.8±8.9
プログアニル	Cmax（ng/mL）	244±92
	tmax（hr）	8.0±3.0
	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	4646±1226
	$t_{1/2}$（hr）	14.9±3.3
Cycloguanil	Cmax（ng/mL）	35.6±23.3
	tmax（hr）	7.5±2.8
	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	787±397
	$t_{1/2}$（hr）	14.6±2.6

平均値±標準偏差（9 例）

また、熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週間経口投与したときの血漿中にも、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil が検出された。

熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週間経口投与したときの血漿中濃度

投与期間	体重	アトバコン（μg/mL）	プログアニル（ng/mL）	cycloguanil（ng/mL）
6 週	10～20kg	2.8±1.4	12.8±8.8	9.2±3.9
	21～30kg	3.3±2.0	16.1±8.5	7.9±2.3
	31～40kg	4.9±1.9	24.1±12.8	9.8±6.5
	41kg 以上	3.6±1.8	22.0±9.0	9.6±2.8
12 週	10～20kg	2.2±1.1	13.3±7.6	6.7±1.8
	21～30kg	3.2±1.7	16.2±7.2	8.3±4.4
	31～40kg	3.0±1.6	37.2±37.1	11.0±5.7
	41kg 以上	2.2±1.3	21.3±12.3	9.0±2.4

平均値±標準偏差（6～36 例）

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、小児には体重に応じ 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として、5～8kg では 125mg/50mg、9～10kg では 187.5mg/75mg、11～20kg では 250mg/100mg、21～30kg では 500mg/200mg、31～40kg では 750mg/300mg、＞40kg では 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

4）高齢者

＜外国人のデータ＞

健康高齢者（65～79 歳）13 例及び健康若年者（30～45 歳）13 例を対象に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）をそれぞれ食後に単回経口投与した際に高齢者での血漿中アトバコンの $AUC_{0-\infty}$は若年者と比べて約 29%高く、$t_{1/2}$は約 1.8 倍となった。高齢者での血漿中プログアニルの $AUC_{0-\infty}$は若年者と比べ約 23%、Cmax は若年者と比べ約 31%増加し、血漿中 cycloguanil の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 83 及び 136%増加した。一方、高齢者でも若年者と同様に忍容性を示した。以上のことから、高齢者に本剤を単回経口投与したときの血漿中アトバコン及びプログアニルの薬物動態は若年者と比べて臨床的に重大な変化を示さないと考えられた。

健康な高齢者及び若年者に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	最小二乗幾何平均値		比較	比	90%信頼区間
	高齢者	若年者			
アトバコン					
Cmax（μg/mL）	2.29	2.61	高齢者/若年者	0.88	0.57，1.36
tmax（hr）#1	3.0	2.0	高齢者-若年者	0.02#2	0-1
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	242.93	187.75	高齢者/若年者	1.29	0.82，2.05
$t_{1/2}$（hr）	118.21	66.89	高齢者/若年者	1.77	1.06，2.96
プログアニル					
Cmax（ng/mL）	193.04	147.21	高齢者/若年者	1.31	0.89，1.93
tmax（hr）#1	4.0	3.0	高齢者-若年者	0.98#2	0-2
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	2679.27	2170.52	高齢者/若年者	1.23	0.73，2.09
$t_{1/2}$（hr）	13.34	17.14	高齢者/若年者	0.78	0.53，1.14
Cycloguanil					
Cmax（ng/mL）	84.87	46.37	高齢者/若年者	1.83	1.08，3.10
tmax（hr）#1	8.0	4.0	高齢者-若年者	2.00#2	2-3
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	1664.64	706.05	高齢者/若年者	2.36	1.70，3.28
$t_{1/2}$（hr）	11.31	8.23	高齢者/若年者	1.37	0.78，2.41

最小二乗幾何平均値（13 例）、#1：中央値、#2：中央値の差

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

5）肝機能低下者

＜外国人のデータ＞

軽度～中等度の外国人肝機能低下者（Child Pugh 分類：軽度 5～6：9 例、中等度 7～9：4 例）及び外国人健康成人 13 例を対象に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果を表に示す。

肝機能低下者での血漿中アトバコンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は健康成人と同程度であった。肝機能低下者での血漿中プログアニルの Cmax 及び tmax は健康成人と同程度であったが、$AUC_{0-\infty}$は約 85%増加し、Cmax 及び $t_{1/2}$に明らかな変化は認められなかった。また、肝機能低下者での血漿中 cycloguanil の Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康成人に比べてそれぞれ約 65 及び 68%低下した。しかしながら、軽度～中等度の肝障害患者での本剤の忍容性は健康成人と同様であった。なお、重度の肝機能低下者のデータは得られていない。

外国人の軽度～中等度の肝機能低下者に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	最小二乗幾何平均値		比較	比	90%信頼区間
	肝機能低下者	健康成人			
アトバコン					
Cmax（μg/mL）	2.10	2.53	肝機能低下者/健康成人	0.83	0.65，1.06
tmax（hr）#1	4.0（2.0-24.0）	4.0（2.0-8.0）	肝機能低下者-健康成人#2	0.00	-0.93-1.00
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	249.63	252.92	肝機能低下者/健康成人	0.99	0.73，1.34
$t_{1/2}$（hr）	104.6	88.03	肝機能低下者/健康成人	1.18	0.96，1.46
プログアニル					
Cmax（ng/mL）	222.02	178.67	肝機能低下者/健康成人	1.24	1.00，1.55
tmax（hr）#1	4.0（2.0-8.0）	3.0（2.9-6.0）	肝機能低下者-健康成人#2	0.03	0.00-1.00
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	4754.72	2571.80	肝機能低下者/健康成人	1.85	1.46，2.33
$t_{1/2}$（hr）	22.73	17.70	肝機能低下者/健康成人	1.28	1.02，1.61
Cycloguanil					
Cmax（ng/mL）	30.35	87.38	肝機能低下者/健康成人	0.35	0.24，0.50
tmax（hr）#1	6.0（4.0-8.1）	6.0（6.0-8.1）	肝機能低下者-健康成人#2	0.02	-1.97-0.03
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	452.13	1427.12	肝機能低下者/健康成人	0.32	0.22，0.45
$t_{1/2}$（hr）	11.46	13.40	肝機能低下者/健康成人	0.86	0.49，1.48

最小二乗幾何平均値（7～13 例）、#1：中央値（範囲）、#2：中央値の差

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

6）腎機能低下者

＜外国人のデータ＞

重度（CLcr：＜30mL/min）の外国人腎機能低下者 13 例及び外国人健康成人 13 例を対象に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）をそれぞれ食後に単回経口投与したときの薬物動態の解析結果を表に示す。

重度の腎機能低下者での血漿中アトバコンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康成人と比べてそれぞれ約 64 及び 54%低下したものの、$t_{1/2}$ に明らかな変化はみられなかった。重度の腎機能低下者での血漿中プログアニルの $AUC_{0-\infty}$は健康成人と比べて約 87%増加し、$t_{1/2}$ は約 60%延長した。重度の腎機能低下者でのこれらのパラメータの被験者間変動は健康成人よりも大きかった。重度の腎機能低下者での血漿中 cycloguanil の tmax（中央値）は健康成人よりも約 18 時間延長したものの、Cmax の増加は約 15%であった。また、重度の腎機能低下者の $AUC_{0-\infty}$は健康成人と比べて約 160%増加したが、$t_{1/2}$ の延長はプログアニルでの延長と同程度であった。一方、軽度（50～70mL/min）及び中等度（30～50mL/min）の腎機能低下者での血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の CL/F 及び AUC は健康成人と同程度であったことから、これらの被験者で本剤の用量の調節は必要ないと考えられた。

外国人の重度の腎機能低下者及び健康成人に配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500mg/200mg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータの解析結果

パラメータ	最小二乗幾何平均値		比較	比	90%信頼区間
	腎機能低下者	健康成人			
アトバコン					
Cmax（μg/mL）	1.23	3.41	腎機能低下者/健康成人	0.36	0.16，0.80
tmax（hr）#1	4.0（2.0-48.0）	3.0（1.0-4.0）	腎機能低下者-健康成人#2	1.02	0.02-12.00
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	117.68	257.12	腎機能低下者/健康成人	0.46	0.17，1.24
$t_{1/2}$（hr）	74.11	93.63	腎機能低下者/健康成人	0.79	0.45，1.40
プログアニル					
Cmax（ng/mL）	219.88	261.60	腎機能低下者/健康成人	0.84	0.52，1.37
tmax（hr）#1	4.0（2.0-6.0）	3.0（1.0-4.0）	腎機能低下者-健康成人#2	2.00	1.00-2.02
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	7826.38	4182.74	腎機能低下者/健康成人	1.87	0.71，4.94
$t_{1/2}$（hr）	31.13	19.47	腎機能低下者/健康成人	1.60	0.77，3.30
Cycloguanil					
Cmax（ng/mL）	96.54	83.85	腎機能低下者/健康成人	1.15	0.39，3.43
tmax（hr）#1	24.0（6.0-48.0）	6.0（4.0-8.0）	腎機能低下者-健康成人#2	18.00	4.00-41.97
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	4767.35	1837.83	腎機能低下者/健康成人	2.59	1.10，6.10
$t_{1/2}$（hr）	25.06	16.07	腎機能低下者/健康成人	1.56	0.80，3.06

最小二乗幾何平均値（13 例）、#1：中央値（範囲）、#2：中央値の差

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

7）配合錠と小児用配合錠の生物学的同等性

＜外国人データ＞

外国人の健康成人 43 例を対象に非盲検、ランダム化のクロスオーバー法で配合錠 2 錠及び小児用配合錠 8 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200 mg）をそれぞれ食後に単回経口投与したときの血漿中のアトバコン及びプログアニルの薬物動態パラメータを表に示す。

外国人健康成人に配合錠及び小児用配合錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	マラロン配合錠（41 例）	マラロン小児用配合錠（41 例）	幾何平均比（90%信頼区間）注 1)
アトバコン	Cmax（μg/mL）	3.40	4.23	1.25（1.14，1.36）
	$AUC_{0\text{-}t}$（μg・hr/mL）	265.3	353.1	1.33（1.25，1.42）
プログアニル	Cmax（ng/mL）	177.2	167.2	0.94（0.89，1.00）
	$AUC_{0\text{-}t}$（ng･hr/mL）	1811	1923	1.06（1.00，1.12）

最小二乗幾何平均値

注 1）マラロン配合錠に対するマラロン小児用配合錠の幾何平均比

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

＜外国人のデータ＞

アトバコンの薬物動態には食事の影響がみられ、外国人健康成人 16 例にアトバコン内用懸濁液 750mg を単回経口投与したときの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は摂食で約 2.5～3.5 倍に増加した。また、血漿中アトバコンの $t_{1/2}$ は約 69～75 時間であった。

健康成人男性にアトバコン内容懸濁液 750mg を絶食下及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
絶食下	3.34±0.85	9.6±16.0	324.3±115.0	75.2±22.5
食後	11.61±3.00	4.9±1.7	800.6±319.8	69.1±19.8

平均値±標準偏差（16 例）

また、プログアニルの吸収に食事の影響はないと考えられた[47]。

2）併用薬の影響

＜参考＞

添付文書【16.7 薬物相互作用】より抜粋

16.7.1 フェニトイン

健康成人 12 例にアトバコン懸濁液 1000mg をフェニトイン 600mg と単回併用投与した時のフェニトインの薬物動態にアトバコンは影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

16.7.2 リファンピシン

HIV 患者 13 例にアトバコン懸濁液 750mg を 12 時間ごと、リファンピシン 600mg を 24 時間ごとに併用経口投与した時の血漿中アトバコンの Cavg,ss は併用で約 53%低下し、$t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した（外国人データ）。［10.2 参照］

本剤は錠剤で、承認された効能又は効果はマラリアであり、用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

16.7.3 リファブチン

健康成人 24 例にアトバコン懸濁液 750mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300mg を食後に 1 日 1 回 14 日間併用経口投与した時の血漿中アトバコンの AUCss は併用で約 34%低下し、$t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 スルファメトキサゾール・トリメトプリム

軽度～中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者 19 例にアトバコン懸濁液 1000mg を 1 日 1 回、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1600mg・320mg）を 1 日 3 回併用投与した時の血漿中アトバコンの Cavg,ss は単独群では 10.7±5.9μg/mL、併用群では 10.6±7.7μg/mL であった（外国人データ）。

16.7.5 ジドブジン

HIV 患者 14 例にアトバコン錠 750mg を 12 時間ごと、ジドブジン 200mg を 8 時間ごとに併用投与した時のアトバコンの Cmax,ss、Cmin,ss 及び Cavg,ss はいずれも併用による影響はみられなかった。一方、ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 インジナビル

健康成人 25 例にアトバコン懸濁液 750mg を食後に 1 日 2 回、インジナビル 800mg を 8 時間間隔で絶食下に 1 日 3 回 14 日間経口投与した時の血漿中アトバコンの AUCss、Cmax,ss 及び Cmin,ss は併用でそれぞれ約 11、14 及び 14%増加し、インジナビルの Cmin,ss は約 23%減少した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.7 テトラサイクリン及びメトクロプラミド

血漿中アトバコン濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した[48]。また、血漿中アトバコンの Css は、メトクロプラミドの併用で約 58%低下した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.8 その他の薬剤（血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い薬剤）

アトバコンは、高い血漿蛋白結合率（99%超）を示すことから、血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い他の薬剤と併用する場合には慎重に行うこと。なお、アトバコンはキニーネ、フェニトイン、ワルファリン、スルファメトキサゾール、インドメタシン、ジアゼパムの *in vitro* 血漿蛋白結合に影響を及ぼさないことから、蛋白結合の結合置換により著しい薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

＜外国人のデータ＞

小児及び成人の急性熱帯熱マラリアの予防及び治療

外国人の急性熱帯熱マラリアの治療及び予防効果を評価した 9 試験を基に母集団薬物動態解析を実施した。783 例から血漿中アトバコン濃度（2582 検体）、673 例から血漿中プログアニル濃度（1799 検体）が得られた。アトバコン及びプログアニルの薬物動態はいずれも 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。

アトバコン

アトバコンの経口クリアランス（CL/F）は体重、人種、性別及びテトラサイクリンとの併用の影響を受けること、分布容積（V/F）は体重の影響を受けることが確認された。

母集団薬物動態解析から得られたパラメータ推定値を用いて、アトバコン/プログアニル塩酸塩を東洋人及びマレー人に治療及び予防の用法及び用量で投与したときの体重別のアトバコンの曝露量の推定値を表に示す。

本剤は錠剤で、承認された効能又は効果はマラリアであり、用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

成人及び小児における体重別のアトバコンの曝露量の推定値

体重（kg）	アトバコンの投与量	AUC[1]（μg･hr/mL）	Cmax（μg/mL）	Ctrough（μg/mL）
治療[2]				
5	125 mg	86.7	4.29	2.35
10	187.5 mg	71.7	3.47	1.98
20	250 mg	52.2	2.47	1.46
30	500 mg	72.9	3.42	2.06
40	750 mg	84.6	3.95	2.40
	1000 mg	112.8	5.26	3.19
60	1000 mg	78.5	3.63	2.23
80	1000 mg	60.5	2.78	1.72
予防[3]				
20	62.5 mg	17.10	0.81	0.58
30	125 mg	24.90	1.17	0.86
40	187.5 mg	29.82	1.39	1.04
	250 mg	39.76	1.85	1.39
60	250 mg	28.94	1.33	1.03
80	250 mg	23.10	1.06	0.83

東洋人及びマレー人の男性患者（テトラサイクリン非併用時）における予測値
1. 治療：初回投与 48～72 時間後の AUC、予防：定常状態時の AUC
2. アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 3 日間投与したときの 3 日目におけるパラメータを算出した
3. アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの 21 日目におけるパラメータを算出した

プログアニル

プログアニルの経口クリアランス（CL/F）は体重及び人種の影響を受けること、分布容積（V/F）は体重及び年齢（15 歳超及び 15 歳以下）の影響を受けることが確認された。

母集団薬物動態解析から得られたパラメータ推定値を用いて、アトバコン/プログアニル塩酸塩を東洋人に治療及び予防の用法及び用量で投与したときの体重別のプログアニルの曝露量の推定値を表に示す。

成人及び小児における体重別のプログアニルの曝露量の推定値

体重（kg）	プログアニルの投与量	AUC[1]（ng･hr/mL）		Cmax（ng/mL）		Ctrough（ng/mL）	
		≦15 歳	＞15 歳	≦15 歳	＞15 歳	≦15 歳	＞15 歳
治療[2]							
5	50 mg	3357	-	177.6	-	85.1	-
10	75 mg	3210	-	188.2	-	70.9	-
20	100 mg	2611	-	169.6	-	47.9	-
30	200 mg	3879	-	264.2	-	64.2	-
40	300 mg（≦15 歳） 400 mg（＞15 歳）	4706	5826	328.7	313.8	73.3	144.8
60	400 mg	-	4449	-	251.1	-	104.1
80	400 mg	-	3642	-	212.0	-	81.4
予防[3]							
20	25 mg	659	-	42.8	-	12.5	-
30	50 mg	975	-	66.4	-	16.5	-
40	75 mg（≦15 歳） 100 mg（＞15 歳）	1180	1574	82.4	84.8	18.7	43.6
60	100 mg	-	1165	-	65.7	-	29.6
80	100 mg	-	940	-	54.7	-	22.5

東洋人患者における予測値
1. 治療：初回投与 48～72 時間後の AUC、予防：定常状態時の AUC
2. アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 3 日間投与したときの 3 日目におけるパラメータを算出した
3. アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 21 日間反復投与したときの 21 日目におけるパラメータを算出した

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

＜外国人のデータ＞

外国人の小児及び成人患者 467 例を対象に血漿中アトバコン濃度推移を、小児及び成人患者 370 例を対象に血漿中プログアニル濃度推移を母集団薬物動態解析した結果、いずれも 1-コンパートメントモデルにもっとも良く適合した。

(2) 吸収速度定数

＜外国人のデータ＞

外国人の小児及び成人患者 467 例を対象に血漿中アトバコン濃度推移を、小児及び成人患者 370 例を対象に血漿中プログアニル濃度推移を母集団薬物動態解析した結果、吸収速度定数は、アトバコンで $0.248hr^{-1}$、プログアニルで $0.513hr^{-1}$ であった。

(3) バイオアベイラビリティ

＜外国人のデータ＞

アトバコン

外国人の HIV 患者 9 例にアトバコン錠 750mg を食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 23±11％であった。

プログアニル

該当資料なし

(4) 消失速度定数

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の消失速度定数は、それぞれ 0.011、0.040 及び $0.039hr^{-1}$ であった。

(5) クリアランス

＜外国人のデータ＞

アトバコン

HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37mg を単回静脈内投与した時のクリアランスは 10.4±5.5mL/min、$t_{1/2}$ は 62.5±35.3 時間であった。

プログアニル

該当資料なし

＜参考＞

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中のアトバコン及びプログアニルの経口クリアランスは、それぞれ 43.1 及び 1477.1mL/min であった。

本剤の承認された効能又は効果はマラリアであり、用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

(6) 分布容積

＜外国人のデータ＞

アトバコン

HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37mg を単回静脈内投与した時の分布容積は 0.62±0.19L/kg であった。

プログアニル

該当資料なし

＜参考＞

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中のアトバコン及びプログアニルの分布容積は、それぞれ 256L 及び 2230L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

＜外国人のデータ＞

In vitro でアトバコンのヒト血漿蛋白結合率は約 1～90μg/mL の範囲で 99%超である。プログアニルの血漿蛋白結合率は 75%である。健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200mg を単回経口投与したとき、プログアニルは血球と結合し、血液中濃度は血漿中濃度の約 5 倍となった[49]。

また、ヒト血漿において、アトバコン及びプログアニルはそれぞれの結合に影響を及ぼさなかった。

3. 吸収

＜外国人のデータ＞

アトバコン

外国人健康成人 5 例にアトバコン錠 25～450mg をそれぞれ絶食下に単回経口投与したときの血漿中アトバコンの Cmax 及び AUC は投与量増加に比例して増加したが、750mg では投与量増加の割合を下回って増加した。

プログアニル

外国人健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200mg を単回経口投与したときの血漿中プログアニルの tmax は 2～4 時間であり、吸収は速やかであった[49]。健康成人 3 例にプログアニル塩酸塩 50～500mg を単回経口投与したときの曝露量は投与量の範囲で比例性を示した[50]。また、プログアニルの吸収に食事の影響はないと考えられた[47]。

本剤の承認された用法及び用量は、治療の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与である。

4. 分布

アトバコン

＜参考＞

マウス及びラットに［^{14}C］アトバコンを単回経口投与したときの放射能はおもに胃腸管に存在し、次いで血液、肝臓及び脂肪が高く、腎臓への分布はわずかであった。また、ラットではいずれの組織内放射能も血漿中より低かった。

プログアニル

該当資料なし

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

アトバコン

＜参考＞

妊娠ラット及びウサギでの［^{14}C］アトバコン（ラット 5mg/kg、ウサギ 300mg/kg）の単回経口投与により、放射能は胎盤を通過して胎児に分布した。

プログアニル

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

アトバコン

＜参考＞

授乳ラットでの［^{14}C］アトバコン（10mg/kg）の単回経口投与により、乳汁中への移行が確認された。

プログアニル

わずかにヒト乳汁中に移行することが知られている。

(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

アトバコン

＜参考＞

有色ラットではメラニン含有組織（眼球及び有色皮膚）への薬物の結合や組織への滞留は認められなかった。

プログアニル

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜外国人のデータ＞

アトバコン

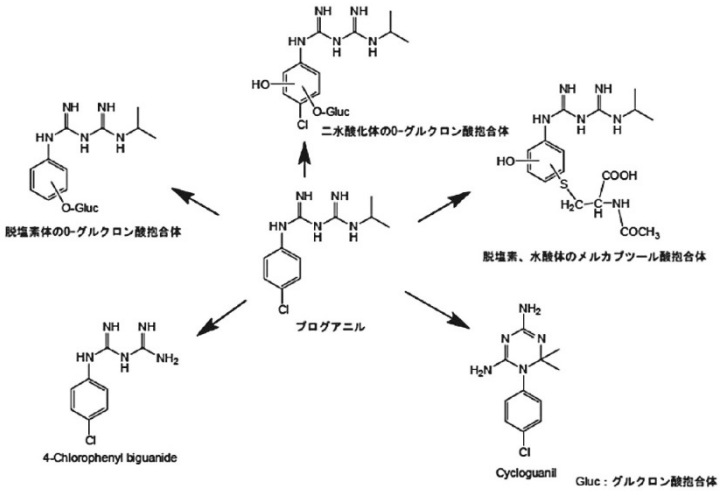
外国人健康成人 4 例での［^{14}C］標識体の単回投与試験において、ほとんどの被験者で投与 21 日以内に投与量の 94%以上が糞中に未変化体として排泄されたことから、アトバコンは体内でほとんど代謝を受けないと考えられた。

プログアニル

In vitro で、プログアニルは肝臓で cycloguanil に代謝される。更に、肝臓での cycloguanil への代謝には、おもに遺伝子多型を有することが知られている CYP2C19 が関与する[51)]。

＜参考＞

ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞とプログアニル 10 又は 100μM を 37℃で最長 120 分間インキュベーションしたときに生成した代謝物を検討した。プログアニルはヒト肝ミクロソーム又は肝細胞とのインキュベーションにより、いずれも cycloguanil 及び 4-chlorophenyl biguanide に代謝され、生成量は 4-chlorophenyl biguanide より cycloguanil のほうが多かった。プログアニルの推定代謝経路を下図に示す。



プログアニルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

アトバコン

ヒト肝ミクロソームの CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 活性に対するアトバコンの IC_{50} はいずれも 100μM 超であったことから、臨床で本剤がヒト CYP 活性を阻害する可能性は低いと考えられた。

プログアニル

＜参考＞

ヒト肝ミクロソームを用いて、プログアニルの代謝に関与する酵素を検討した結果、プログアニルの cycloguanil への代謝にはおもに CYP2C19 が、一部 CYP3A4 が関与すると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

アトバコン

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人 4 例での［^{14}C］標識体の単回投与試験において、ほとんどの被験者で投与 21 日以内に投与量の 94%以上が糞中に未変化体として排泄されたことから、アトバコンは体内でほとんど初回通過効果を受けないと考えられた。

プログアニル

日本人健康成人男性 10 例を対象に配合錠 4 錠を食後に単回経口投与したときの血漿中のプログアニル及び cycloguanil の Cmax は、それぞれ 354.53 及び 85.97ng/mL であったことから、プログアニルの初回通過効果は大きいものではなく、おもに未変化体が体内に移行すると考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

＜外国人のデータ＞

プログアニルは肝臓で DHFR 阻害作用を示す cycloguanil に代謝され、cycloguanil の抗マラリア原虫活性はプログアニルの 10 倍以上強いことが確認されている。外国人健康成人での CYP2C19 の poor metabolizer（4 例）に配合錠 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg）を 1 日 1 回 13 日間経口投与したときの血漿中 cycloguanil 濃度は extensive metabolizer（9 例）よりも低く、プログアニル濃度はわずかに高かった[52]。一方、*in vitro* 試験において、プログアニル代謝の遺伝子多型はプログアニルとアトバコンの併用投与による抗マラリア効果に影響を及ぼさないことが確認されている[53]。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ[23]

日本人健康成人男性 10 例（CYP2C19 の EM4 例、IM4 例及び PM2 例）を対象に配合錠 4 錠を食後に単回経口投与したときの血漿中のプログアニル及び cycloguanil の薬物動態パラメータを下表に示す。

本剤の食後単回経口投与時には、CYP2C19 の PM では、CYP2C19 の EM あるいは IM に比べプログアニルの Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ が高く、cycloguanil の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は低い傾向を示した。

なお、tmax については遺伝子多型の差はみられず、$t_{1/2}$ については PM の方が EM あるいは IM より約 7～10 時間長かった（平均値の比較）。

測定対象	遺伝子型	n	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
プログアニル	EM	4	367.81 (94.990)	2.5 (2-4)	3915.5 (601.95)	3967.8 (603.61)	16.20 (2.441)
	IM	4	334.49 (93.394)	3.0 (2-6)	4383.4 (309.39)	4407.8 (314.15)	17.16 (2.049)
	PM	2	418.04 (123.824)	4.0 (4)	7396.7 (1909.41)	7434.7 (1910.04)	23.27 (1.975)
cycloguanil	EM	4	135.60 (33.340)	6.0 (6-8)	1892.5 (321.95)	1919.8 (315.61)	16.44 (3.399)
	IM	4	71.85 (10.961)	5.0 (4-6)	1299.1 (199.81)	1342.3 (198.94)	16.85 (1.974)
	PM	2	14.95 (1.232)	6.0 (6)	418.2 (68.55)	460.1 (39.47)	26.51 (1.728)

平均値（標準偏差）、tmax は中央値（範囲）

EM：Extensive Metabolizer、IM：Intermediate Metabolizer、PM：Poor Metabolizer

6. 排泄

（1）排泄部位及び経路

＜外国人のデータ＞

アトバコン

外国人健康成人 4 例での［^{14}C］標識体の単回投与試験において、ほとんどの被験者で投与 21 日以内に投与量の 94%以上が糞中に未変化体として排泄されており、尿中にはほとんど排泄されなかったこと（0.6%未満）から、アトバコンの主排泄経路は糞中であると考えられた。

プログアニル

外国人健康成人 6 例にプログアニル塩酸塩 200mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、最終投与後 24 時間までに尿中にプログアニルは投与量の 24.4±7.5%、cycloguanil は 11.2±4.2%排泄された [54] ことから、プログアニルの主排泄経路は尿中であると考えられた。

（2）排泄率

「（1）排泄部位及び経路」の項参照

（3）排泄速度

「（1）排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、予防の目的で投与する場合、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈予防〉
2.2 重度の腎障害のある患者［9.2.2、16.6.3 参照］

（解説）
〈効能共通〉
2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。

＜本剤の成分＞
配合錠及び小児用配合錠には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	配合錠	1 錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する。
	小児用配合錠	1 錠中にアトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩 25mg を含有する。
添加剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール 8000	

〈予防〉
2.2 重度の腎機能低下患者では本剤の配合成分であるプログアニルの $t_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$が増加することが示されている。本剤を重度の腎機能低下者へマラリアの予防目的で投与しないこと。

＜参考＞
添付文書【16.6.3 腎機能低下者】より抜粋
16.6.3 腎機能低下者
重度の腎機能低下者（CLcr：＜30mL/分）13 例及び健康成人 13 例を対象に本剤 2 錠（アトバコン・プログアニル塩酸塩として 500mg・200mg）[注)] をそれぞれ食後に単回経口投与した際に、腎機能低下者では健康成人と比べてアトバコンの曝露量は有意に低下した。また、重度の腎機能低下者での血漿中プログアニル及び cycloguanil の $AUC_{0-\infty}$は有意に増加し、$t_{1/2}$ も延長した（外国人データ）。［2.2、9.2.1、9.2.2 参照］
注）本剤を治療に用いる場合の承認用量は、成人には 1 日 1 回アトバコン・プログアニル塩酸塩として 1000mg・400mg である。本剤を予防に用いる場合の承認用量は、成人には 1 日 1 回アトバコン・プログアニル塩酸塩として 250mg・100mg である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

8.2 本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的化学療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。

8.3 重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。［11.1.2 参照］

〈予防〉

8.4 マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段（防虫スプレー、蚊帳の使用など）も必要であることを説明し、注意を促すこと。［5.5 参照］

（解説）

8.1 本剤の国内における使用経験は限られており、有効性及び安全性の判断等の観点から、マラリアに精通した医師の指導の下で投与を行うこと。

8.2 本剤に対する耐性化が考えられる場合には、別の有効な薬剤を投与することを検討すること。

8.3 本剤の配合成分であるアトバコンの使用後に、重篤な肝機能障害が報告されている。必要に応じ肝機能検査を実施し、重篤な肝機能障害が疑われる場合には適切な処置を行うこと。

8.4 マラリアの予防は、薬剤のみではなく、他の予防手段と併用することが重要であるため記載した。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈治療〉

9.2.1 重度の腎障害のある患者

他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高い。［16.6.3 参照］

〈予防〉

9.2.2 重度の腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高い。［2.2、16.6.3 参照］

〈効能共通〉

9.2.3 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者を除く）

本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

腎機能低下患者では本剤の使用経験が少なく、また本剤の配合成分であるプログアニルの $t_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$が増加することが示されている。重度の腎障害のある患者に、本剤をマラリアの予防目的で投与しないこと。また、このような患者に本剤をマラリアの治療目的で投与する場合には、副作用が発現する危険がある。投与中は十分な観察と速やかな対処ができるようにすること。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

出産可能年齢の女性は、本剤投与中も神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを継続して良い。本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。

（解説）

海外の添付文書等の記載に基づき、設定した。葉酸サプリメントは本剤投与中も使用継続することができる。

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 アトバコン

ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度の約 6.5 倍の曝露量において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの血漿中濃度の約 1.4 倍の曝露量において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。

9.5.2 プログアニル

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40mg/kg/日（ヒト全身曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16mg/kg/日（ヒト全身曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。

（解説）

妊娠中の投与に関する情報が不十分であることから設定した。

(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。

9.6.1 アトバコン

動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.6.2 プログアニル

わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

ラットでアトバコンが乳汁中に移行することが報告されており、また、ヒトでプログアニルがわずかに移行することが報告されているため、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児での使用経験が少ないことから設定した。

(8) 高齢者

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、肝・腎機能等の生理機能が低下している。本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した。［16.6.2 参照］

（解説）

高齢者では一般に生理機能が低下している場合が多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。薬物動態試験で、高齢者の全身曝露量が増加していることから、一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム 等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン ［16.7.2 参照］ リファブチン ［16.7.3 参照］	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血漿中濃度が約 53%低下し、$t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバコンの血漿中濃度が約 34%低下し、$t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。 併用する場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。	機序は不明である。
テトラサイクリン塩酸塩 メトクロプラミド ［16.7.7 参照］	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また、メトクロプラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約 58%低下した。 併用する場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。	機序は不明である。
ジドブジン ［16.7.5 参照］	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した。	機序は不明である。
インジナビル ［16.7.6 参照］	アトバコンとの併用によりインジナビルの Cmin,ss が有意に減少した（約 23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。

（解説）

本剤の有効成分であるアトバコンとプログアニルは、臨床薬理試験より上記の相互作用の可能性が示唆されている（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法　(5) 食事・併用薬の影響　2) 併用薬の影響」の項参照）。これらの薬剤と併用する場合には、注意して投与する必要がある。

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。

(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）、多形紅斑**（いずれも頻度不明）

11.1.2 **重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞**（いずれも頻度不明）

［8.3 参照］

11.1.3 **アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.4 **汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少**（いずれも頻度不明）

（解説）

11.1.1 本剤使用後に皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑を発現したとの報告がある。発疹や粘膜の炎症といった皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑の症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤の配合成分であるアトバコンの使用後に、重篤な肝機能障害が報告されている。必要に応じ肝機能検査を実施し、重篤な肝機能障害が疑われる場合には適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤使用後にアナフィラキシーが発現したとの報告がある。アナフィラキシーの徴候がみられた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 本剤使用後に汎血球減少症が発現したとの報告がある。また、本剤の配合成分であるアトバコンの使用後に、無顆粒球症ならびに白血球減少の副作用症例の報告がある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
血液	貧血
過敏症	血管性浮腫、血管炎
精神神経系	幻覚、頭痛、不眠症、浮動性めまい
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、胃障害、口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹、脱毛、蕁麻疹
その他	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、発熱、咳嗽

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用とその発現状況

熱帯熱マラリア小児（12 歳以上）及び成人患者を対象とした第Ⅲ相試験

安全性評価対象例数	436 例
副作用発現例数（発現率）	202 例（46.3%）

副作用の種類	件数（%）
血液及びリンパ系障害	
脾腫	4（ 0.9）
免疫系障害	
過敏症	1（ 0.2）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	21（ 4.8）
脱水	1（ 0.2）
精神障害	
不眠症	6（ 1.4）
神経過敏	1（ 0.2）
神経系障害	
脳神経障害	1（ 0.2）
浮動性めまい	21（ 4.8）
頭痛	44（10.1）
錯感覚	2（ 0.5）
味覚異常	2（ 0.5）
耳及び迷路障害	
耳鳴	5（ 1.1）
心臓障害	
動悸	8（ 1.8）
血管障害	
高血圧	1（ 0.2）
起立性低血圧	6（ 1.4）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	4（ 0.9）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
腹痛	74（17.0）
便秘	2（ 0.5）
下痢	36（ 8.3）
消化不良	2（ 0.5）
悪心	54（12.4）
口内炎	1（ 0.2）
嘔吐	54（12.4）
肝胆道系障害	
肝腫大	6（ 1.4）
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	12（ 2.8）
発疹	2（ 0.5）
多汗症	2（ 0.5）
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	2（ 0.5）
筋肉痛	11（ 2.5）
背部痛	2（ 0.5）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
浮腫	1（ 0.2）
無力症	33（ 7.6）
胸痛	1（ 0.2）
悪寒	1（ 0.2）
発熱	1（ 0.2）

熱帯熱マラリア小児（3～12 歳）患者を対象とした第Ⅲ相試験

安全性評価対象例数	115 例
副作用発現例数（発現率）	27 例（23.5%）

副作用の種類	件数（%）
血液及びリンパ系障害	
脾腫	4（3.5）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	2（1.7）
精神障害	
不眠症	1（0.9）
神経系障害	
痙攣	1（0.9）
頭痛	2（1.7）
心臓障害	
動悸	2（1.7）

副作用の種類	件数（%）
血管障害	
蒼白	1（ 0.9）
胃腸障害	
腹痛	2（ 1.7）
下痢	2（ 1.7）
悪心	1（ 0.9）
嘔吐	11（ 9.6）
皮膚及び皮下組織障害	
血管浮腫	1（ 0.9）
そう痒症	7（ 6.1）
発疹	3（ 2.6）

熱帯熱マラリア小児（体重 5kg 以上 11kg 未満）患者を対象とした第Ⅲ相試験

安全性評価対象例数	100 例
副作用発現例数（発現率）	11 例（11%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
下痢	6（6）
嘔吐	2（2）
便秘	1（1）

副作用の種類	件数（%）
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	1（1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1（1）

MedDRA Ver 14.0

健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験

安全性評価対象例数	381 例
副作用発現例数（発現率）	64 例（16.8%）

副作用の種類	件数（%）
感染症及び寄生虫症	
気管支炎	1（0.3）
副鼻腔炎	1（0.3）
膿瘍	1（0.3）
免疫系障害	
過敏症	1（0.3）
代謝及び栄養障害	
食欲減退	1（0.3）
食欲亢進	1（0.3）
神経系障害	
頭痛	18（4.7）
浮動性めまい	3（0.8）
眼障害	
眼痛	1（0.3）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	4（1.0）
口腔咽頭痛	1（0.3）
胃腸障害	
腹痛	13（3.4）
下痢	5（1.3）
胃炎	7（1.8）
消化不良	4（1.0）
嘔吐	1（0.3）

副作用の種類	件数（%）
悪心	2（0.5）
口内炎	1（0.3）
口腔内潰瘍形成	1（0.3）
肝胆道系障害	
肝圧痛	1（0.3）
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	3（0.8）
発疹	2（0.5）
皮膚障害	3（0.8）
ざ瘡	1（0.3）
筋骨格系及び結合組織障害	
頚部痛	1（0.3）
四肢痛	1（0.3）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疼痛	3（0.8）
胸痛	1（0.3）

マラリア流行地域において健康小児を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	125 例
副作用発現例数（発現率）	52 例（41.6%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
腹痛	39（31.2）
嘔吐	9（ 7.2）
悪心	1（ 0.8）

副作用の種類	件数（%）
神経系障害	
頭痛	17（13.6）

マラリア流行地域への旅行者（健康成人及び小児）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	493 例
副作用発現例数（発現率）	149 例（30.2%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
下痢	37（7.5）
口腔内潰瘍形成	29（5.9）
腹痛	27（5.5）
悪心	15（3.0）
嘔吐	7（1.4）
消化不良	3（0.6）
鼓腸	2（0.4）
胃腸障害	1（0.2）
口の感覚鈍麻	1（0.2）
口腔内痛	1（0.2）
口内乾燥	1（0.2）
食道痛	1（0.2）
舌痛	1（0.2）
腹部膨満	1（0.2）
神経系障害	
頭痛	19（3.9）
浮動性めまい	12（2.4）
注意力障害	1（0.2）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
疲労	2（0.4）
発熱	1（0.2）
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	9（1.8）
脱毛症	5（1.0）
そう痒性皮疹	2（0.4）
湿疹	2（0.4）
多汗症	2（0.4）
発疹	2（0.4）
全身性そう痒症	1（0.2）
皮膚乾燥	1（0.2）
蕁麻疹	1（0.2）

副作用の種類	件数（%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	2（0.4）
筋骨格系及び結合組織障害	
筋肉痛	1（0.2）
耳及び迷路障害	
回転性めまい	1（0.2）
眼障害	
視力障害	8（1.6）
眼瞼痙攣	1（0.2）
全眼球炎	1（0.2）
心臓障害	
動悸	1（0.2）
頻脈	1（0.2）
血管障害	
ほてり	1（0.2）
精神障害	
異常な夢	33（6.7）
不眠症	15（3.0）
不安	4（0.8）
大うつ病	3（0.6）
情動障害	2（0.4）
リビドー減退	1（0.2）
高所恐怖症	1（0.2）
生殖系及び乳房障害	
月経障害	1（0.2）
不規則月経	1（0.2）
無月経	1（0.2）

マラリア流行地域への旅行者（健康成人及び小児）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	511 例
副作用発現例数（発現率）	110 例（21.5%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
下痢	27（5.3）
口腔内潰瘍形成	18（3.5）
腹痛	15（2.9）
悪心	9（1.8）
消化不良	3（0.6）
上腹部痛	3（0.6）
胃食道逆流性疾患	1（0.2）
口唇乾燥	1（0.2）
便秘	1（0.2）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
発熱	2（0.4）
疲労	2（0.4）
無力症	1（0.2）
疼痛	1（0.2）
神経系障害	
頭痛	21（4.1）
浮動性めまい	17（3.3）
過敏症	1（0.2）
振戦	1（0.2）
嗜眠	1（0.2）

副作用の種類	件数（%）
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	6（1.2）
脱毛症	4（0.8）
発疹	3（0.6）
多汗症	1（0.2）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	1（0.2）
眼障害	
視力障害	10（2.0）
眼精疲労	1（0.2）
筋骨格系及び結合組織障害	
筋痙縮	2（0.4）
感染症及び寄生虫症	
眼感染	1（0.2）
精神障害	
異常な夢	19（3.7）
不眠症	8（1.6）
大うつ病	3（0.6）
悪夢	2（0.4）
不安	1（0.2）
免疫系障害	
薬物過敏症	1（0.2）

マラリア流行地域への渡航健康小児（3～16 歳）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	110 例
副作用発現例数（発現率）	9 例（8%）

副作用の種類	件数（%）
代謝および栄養障害	
食欲減退	1（＜1）
精神障害	
異常な夢	2（2）
神経系障害	
嗜眠	2（2）
頭痛	1（＜1）
胃腸障害	
下痢	4（4）
口腔内潰瘍形成	2（2）
腹痛	2（2）
嘔吐	2（2）
悪心	1（＜1）

副作用の種類	件数（%）
皮膚および皮下組織障害	
そう痒	1（＜1）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
発熱	1（＜1）

MedDRA Ver 14.0

熱帯熱マラリア感染の危険がある健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	165 例
副作用発現例数（発現率）	1 例（＜1%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
悪心	1（＜1）

MedDRA Ver 14.0

マラロン配合錠使用成績調査－マラリアに対する調査（治療・予防）－

安全性解析対象症例数	557 例
副作用等の発現症例数（発現率）	74 例（13.29%）

副作用等の種類	発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	4（0.72）
感染性下痢	1（0.18）
鼻咽頭炎	2（0.36）
感染性腸炎	1（0.18）
免疫系障害	2（0.36）
アナフィラキシー反応	1（0.18）
過敏症	1（0.18）
代謝および栄養障害	1（0.18）
食欲減退	1（0.18）
精神障害	3（0.54）
不快気分	1（0.18）
悪夢	2（0.36）
神経系障害	5（0.90）
浮動性めまい	3（0.54）
頭痛	3（0.54）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（0.54）
咳嗽	1（0.18）
呼吸困難	1（0.18）
口腔咽頭不快感	1（0.18）
胃腸障害	51（9.16）
腹部不快感	4（0.72）
腹痛	4（0.72）
上腹部痛	5（0.90）
便秘	3（0.54）
下痢	25（4.49）
消化不良	1（0.18）
口唇浮腫	1（0.18）
口唇腫脹	1（0.18）
悪心	6（1.08）
口内炎	1（0.18）
嘔吐	5（0.90）
消化管運動障害	1（0.18）
軟便	5（0.90）

副作用等の種類	発現症例数（%）
肝胆道系障害	4（0.72）
肝障害	4（0.72）
皮膚および皮下組織障害	5（0.90）
血管浮腫	1（0.18）
皮膚粘膜眼症候群	1（0.18）
発疹	2（0.36）
蕁麻疹	2（0.36）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.18）
筋肉痛	1（0.18）
腎および尿路障害	1（0.18）
頻尿	1（0.18）
一般・全身障害および投与部位の状態	8（1.44）
顔面浮腫	1（0.18）
疲労	1（0.18）
異常感	1（0.18）
発熱	4（0.72）
有害事象	1（0.18）
臨床検査	3（0.54）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.18）
血小板数減少	1（0.18）
肝酵素異常	1（0.18）

MedDRA/J Ver 19.1

マラロン小児用配合錠特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	29 例
副作用等の発現症例数（発現率）	5 例（17.24%）

副作用等の種類	発現症例数（%）
胃腸障害	4（13.79）
下痢	2 （6.90）
悪心	2 （6.90）
軟便	1 （3.45）

副作用等の種類	発現症例数（%）
皮膚および皮下組織障害	1（3.45）
発疹	1（3.45）

MedDRA/J Ver 23.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 アトバコン

31500mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。

13.1.2 プログアニル

可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用が報告されている。

（解説）

過量投与に関して知られている情報について、米国の添付文書の記載を参考に記載した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

（解説）

PTP 包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（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 アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 ヵ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓（右心房）の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。

15.2.2 アトバコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。

15.2.3 プログアニルの活性代謝物である cycloguanil（DHFR 阻害作用を有す）は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。

（解説）

非臨床試験で得られた知見に基づき記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本薬の一般薬理試験として、イヌにアトバコン（20mg/kg）及びプログアニル塩酸塩（8mg/kg）を単独及び併用（臨床と同じ用量比）で単回経口投与したときに、単独及び併用投与のいずれにおいても循環器パラメータ（動脈圧、心拍数及び心電図）に影響を及ぼさず、軽度の嘔吐以外には中枢及び自律神経系に対して影響を及ぼさなかった。また、投与 24 時間後までの動脈血液中の pH、酸素及び二酸化炭素分圧（PO_2 及び PCO_2）、炭酸水素塩ならびに過剰塩基に大きな影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種	方法/観察項目	投与方法	投与量	試験結果
中枢、自律神経系	ビーグル犬	一般行動	経口	アトバコン：20mg/kg プログアニル塩酸塩：8mg/kg	影響なし
心血管系		動脈圧、心拍数及び心電図			
呼吸系		動脈血液中 pH，PO_2，PCO_2，炭酸水素塩及び過剰塩基			

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アトバコン

アトバコンの経口投与による概略の致死量はマウス及びラットともに 1825mg/kg 超であった。いずれの試験においてもアトバコン投与による死亡又は毒性学的に意義のある徴候はみられなかった。

プログアニル塩酸塩

プログアニル塩酸塩の経口投与による概略の致死量はマウス 20mg/kg、ラット 200mg/kg、イヌ 400mg/kg 超及びサル 400mg/kg 超であった。投与に関連した所見としてマウス及びラットではおもに呼吸困難、イヌ及びサルでは嘔吐が認められた。

単回投与毒性試験一覧

被験物質	動物種（系統）	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
アトバコン	マウス（CD-1）	経口	0[a]，1825	＞1825
	ラット（Wistar/COBS）	経口	0[a]，1825	＞1825
プログアニル塩酸塩	マウス	経口	15，20，25，30	20
	ラット（SD）	経口	100，200，400，800	200
	イヌ	経口	25，50，100，200，400	＞400
	サル（アカゲザル）	経口	25，50，100，200，400	＞400

a：0.25％メチルセルロース溶液（媒体）

SD：Sprague Dawley

(2) 反復投与毒性試験

アトバコン及びプログアニル塩酸塩

アトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用反復投与試験では、ラット及びイヌにそれぞれ 500：200 及び 100：40mg/kg/日までを 1 及び 6 カ月間経口投与した。

ラットでは、100 : 40 及び 0 : 40mg/kg/日以上の群で死亡がみられ、運動不活発等が認められた。イヌでは、50：20 及び 0：20mg/kg/日以上の投与により死亡がみられ、嘔吐、流涎及び下痢が認められた。

1 カ月間併用投与試験では、ラット及びイヌともに 100 : 40 及び 0 : 40mg/kg/日で胃腸管（胃びらん・潰瘍、盲腸粘膜上皮消失又は盲腸炎）、腎臓（尿細管壊死・拡張、好塩基性尿細管）又は骨髄（細胞密度低下）への影響が認められた。以上の所見は、プログアニル塩酸塩に起因する変化であると考えられた。再生性の変化を示す好塩基性尿細管を除き、いずれの影響も休薬により回復した。

ラットの 6 カ月間併用投与試験では、プログアニルを投与したすべての投薬群（10：4、20：8、50：20 及び 0：20mg/kg/日）で 1 カ月間併用投与試験と同様にプログアニル塩酸塩に起因すると考えられる盲腸（粘膜過形成）及び腎臓（好塩基性尿細管）への影響がみられた。イヌの 6 カ月間併用投与試験でも 1 カ月間併用投与試験と同様の変化が認められた。更に、プログアニル塩酸塩単独群（20→12mg/kg/日）ならびにアトバコン及びプログアニル塩酸塩併用群（50：20→30：12mg/kg/日）では心臓、肝臓（胆管）及び胆嚢への影響が認められ、低用量併用群（10：4mg/kg/日）においても肝臓、胆嚢及び肺に変化がみられた。

以上より、ラット及びイヌの 1 カ月間併用投与試験における無毒性量はそれぞれ 20：8 及び 50：20mg/kg/日と推定されたが、6 カ月間併用投与試験ではいずれも無毒性量を推定することはできなかった。

反復投与毒性試験一覧

動物種（系統）	投与経路	投与期間	投与量[a]（mg/kg）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）
ラット（SD）	経口	1 カ月間	0：0[b]，20：8，100：40，500：200，100：0，0：200，0：40	20：8	500：200，0：200：痙攣，振戦，運動不活発，運動失調，死亡 100：40，0：40：運動不活発，被毛粗剛，ALT・AST・BUN 上昇，副腎・肝臓重量高値，盲腸炎，胃びらん，腎尿細管拡張・鉱質円柱
ラット（WH）	経口	6 カ月間	0：0[b]，10：4，20：8，50：20，50：0，0：20	＜10：4	20：8，50：20，0：20：体重低値 全投薬群：好塩基性尿細管，盲腸粘膜過形成
イヌ（Beagle）	経口	1 カ月間	0：0[b]，20：8，50：20，100：40，100：0，0：40	50：20	100：40，0：40：自発運動低下，脱水，黄色嘔吐物，流涎，努力呼吸，振戦，不活発，死亡，摂餌量・体重減少，赤血球系パラメータ・血小板数高値，ALP・BUN・クレアチニン・総ビリルビン・グルコース・血中 K・総胆汁酸の高値，血中 Na・Cl の低値，舌・頬粘膜・食道・胃の潰瘍・びらん，小・大腸炎，脾臓・胸腺・リンパ節萎縮，骨髄細胞密度低下，急性尿細管壊死，尿細管拡張，好塩基性尿細管
	経口	6 カ月間	0：0[b]，10：4，20：8，50：20，50：0，0：20	＜10：4	50：20，0：20：嘔吐，流涎，下痢，死亡，摂餌量・体重減少，赤血球低値，骨髄細胞密度の低下，胃腸炎・リンパ組織萎縮，右心房線維性血管組織増殖，間質性肺炎 20：8：軟/液状便，赤血球低値 10：4，20：8，50：20，0：20：胆管過形成，胆嚢粘膜上皮細胞萎縮，皮膚炎

a：アトバコン：プログアニル塩酸塩
b：0.25％メチルセルロース溶液（媒体）
SD：Sprague Dawley
WH：Wistar Han

（3）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

アトバコン

ラットを用いた受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に関する試験では、アトバコンを 1000mg/kg/日まで投与しても、交尾能、胎児の発育・分化、妊娠期間及び分娩に悪影響は認められなかった。また、出生児の生存性、生後発育及び生殖能にも影響はみられなかった。親動物の一般毒性、受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達に対する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

プログアニル塩酸塩

ラットにプログアニル塩酸塩を 16mg/kg/日まで経口投与しても性周期、交尾・受胎率、黄体数及び着床数に悪影響は認められず、雌雄受胎能に対する無毒性量はいずれも 16mg/kg/日と推定された。

2）胚・胎児発生に関する試験

アトバコン

ラットにアトバコンを 1000mg/kg/日まで経口投与しても母動物への影響はみられず、胚・胎児発生に対する悪影響も認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

ウサギにアトバコンを 1200mg/kg/日まで経口投与したところ、600 及び 1200mg/kg/日群で母動物の体重及び摂餌量の低値がみられ、1200mg/kg/日群では流産も観察されたが、母動物毒性によるものと考えられた。また、1200mg/kg/日群の胎児に体長及び体重の軽度な低値がみられたが、催奇形性作用は認められなかった。母動物に関する無毒性量は 300mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 600mg/kg/日と推定された。

アトバコン及びプログアニル塩酸塩

ラットにアトバコン及びプログアニル塩酸塩を 50 : 20mg/kg/日まで併用経口投与したところ、50 : 20 及び 0：20mg/kg/日群で母動物の死亡（死因不明）が認められた。胎児では、0：20mg/kg/日群で尿管拡張（変異）の発現率の高値がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する無毒性量は 25 : 10mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 50：20mg/kg/日と推定された。

ウサギにアトバコン及びプログアニル塩酸塩を 100：40mg/kg/日まで併用経口投与したところ、100：40mg/kg/日群で母動物毒性（死亡、自発運動低下、正向反射の消失、体重・摂餌量低値、胃びらん等）が認められた。50：20、100：0 及び 0：40mg/kg/日群でも死亡（死因不明）が認められた。催奇形性はみられなかった。母動物に対する無毒性量は 25 : 10mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 : 40mg/kg/日と推定された。

3）出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

アトバコン

ラットにアトバコンを 1000mg/kg/日まで投与しても、母動物の一般状態、体重及び生殖能に影響は認められず、次世代の発生、発育及び発達にも悪影響はみられなかった。母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と推定された。

プログアニル塩酸塩

ラットにプログアニル塩酸塩を 16mg/kg/日まで経口投与しても母動物の一般状態、生殖能に悪影響は認められず、次世代の発生、発育・発達にも悪影響はみられなかったことより、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 16mg/kg/日と推定された。

生殖発生毒性試験一覧

試験系	被験物質	動物種（系統）	投与経路 投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
受胎能、胚・胎児発生及び出生児の発育・発達	アトバコン	ラット（SD）	経口 雄：交配前 73 日～雌の妊娠 20 日 雌：交配前 14 日～妊娠 19 日又は分娩 20 日	0[a]，100，300，1000	親動物：1000 次世代：1000
受胎能・初期胚発生	プログアニル塩酸塩	ラット（SD）	経口 雄：交配前 29 日～剖検日 雌：交配前 15 日～妊娠 7 日	0[a]，4，8，16	受胎能：16
胚・胎児発生	アトバコン	ラット（SD）	経口 妊娠 6～15 日	0[a]，250，500，1000	母動物：300 胚・胎児：600
		ウサギ（NZW）	経口 妊娠 6～18 日	0[a]，300，600，1200	母動物：300 胚・胎児：600
	アトバコン及びプログアニル塩酸塩	ラット（SD）	経口 妊娠 6～17 日	0：0[a, b]，12.5：5，25：10，50：20，50：0，0：20	母動物：25：10 胚・胎児：50：20
		ウサギ（NZW）	経口 妊娠 6～20 日	0：0[a, b]，25：10，50：20，100：40，100：0，0：40	母動物：25：10 胚・胎児：100：40
出生前・後発生及び母体機能	アトバコン	ラット（SD）	経口 妊娠 15 日～分娩 20 日	0[a]，250，500，1000	母動物：1000 出生児：1000
	プログアニル塩酸塩	ラット（SD）	経口 妊娠 6 日～分娩 20 日	0[a]，4，8，16	母動物：16 出生児：16

a：0.25％メチルセルロース溶液（媒体）
b：アトバコン：プログアニル塩酸塩
SD：Sprague Dawley
NZW：New Zealand White

（4）その他の特殊毒性

1）遺伝毒性試験

アトバコン

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験により遺伝毒性を検討したところ、いずれの試験においても陰性を示したことから、アトバコンは遺伝毒性を有していないと考えられた。

プログアニル塩酸塩

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いる骨髄小核試験により遺伝毒性を検討したところ、いずれの試験においても陰性を示したことから、プログアニル塩酸塩は遺伝毒性を有していないと考えられた。また、プログアニル塩酸塩の活性代謝物である cycloguanil の遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの作用はフォリン酸の添加によって消失又は減弱したことから、cycloguanil でみられた遺伝毒性は、このクラスの化合物で認められる細胞内ヌクレオチド含有量の恒常性維持機能の低下に基づく DNA 合成の減少によるものであり、DNA への直接的な影響ではないと考えられる。

遺伝毒性試験一覧

被験物質	試験系	動物種等	投与量/処理濃度	結果
アトバコン	復帰突然変異	サルモネラ菌	±S9：Ames 法：2.5～139μg/plate ±S9：矢作変法：0.8～80μg/plate	陰性
	マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$	±S9：10～50μg/mL	陰性
	染色体異常	ヒトリンパ球	+S9：15～100μg/mL -S9：2.5～25μg/mL	陰性
	骨髄小核	マウス（CD-1）	1000～5000mg/kg	陰性
プログアニル塩酸塩	復帰突然変異	サルモネラ菌	±S9：2～200μg/プレート	陰性
	マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$	+S9：5.0～75μg/mL -S9：2.5～37.5μg/mL	陰性
	骨髄小核	マウス（CD-1）	15～75mg/kg/日	陰性
Cycloguanil	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	±S9：50～5000μg/プレート	陰性
	マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$	+S9：0.2～6μg/mL -S9：0.01～4μg/mL	陽性
	骨髄小核	マウス（CD-1）	50～500mg/kg/日	陽性

2）がん原性試験

アトバコン

マウスにアトバコンの 200mg/kg/日まで 2 年間混餌投与した結果、全投薬群でマウスに特異的と考えられる肝細胞腺腫、肝細胞癌又は肝細胞腺腫/癌の併合の発現頻度の増加がみられた。

ラットにアトバコンの 200mg/kg/日まで 2 年間混餌投与した結果、アトバコン投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

プログアニル塩酸塩

マウスにプログアニル塩酸塩の 16mg/kg/日まで 2 年間経口投与した結果、認められたすべての腫瘍性変化及びそれらの発現頻度は、同系統・週齢のマウスにおける背景データと同様・同程度であり、用量相関性もみられなかった。

ラットにプログアニル塩酸塩の 20mg/kg/日まで 2 年間経口投与した結果、投与に関連する腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

以上のことから、プログアニル塩酸塩はがん原性を有していないと考えられる。

がん原性試験一覧

被験物質	動物種（系統）	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日）	結果
アトバコン	マウス（CD-1）	経口（混餌）	2 年間	0，50，100，200	≥50mg/kg/日：肝細胞腺腫、肝細胞癌の発現頻度の増加
	ラット（SD）	経口（混餌）	2 年間	0，20，100，500	がん原性なし
プログアニル塩酸塩	マウス（CD-1）	経口	2 年間	0^{a}，4，8，16	がん原性なし
	ラット（WH）	経口	2 年間	0^{a}，4，8，20	がん原性なし

a：0.25％メチルセルロース溶液（媒体）
SD：Sprague Dawley
WH：Wistar Han

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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
有効成分：アトバコン　　該当しない
　　プログアニル塩酸塩　　毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5 年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯　　法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

〈マラロン配合錠〉
PTP シート：プッシュスルータイプ
プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加えて薬剤を押し出す。

〈マラロン小児用配合錠〉
ボトル：プッシュアンドターンタイプ
プッシュアンドターンタイプ（ボトル）の開け方
・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈マラロン小児用配合錠〉: 100 錠［瓶、バラ］
〈マラロン配合錠〉: 20 錠［10 錠（PTP）×2］

7. 容器の材質

マラロン小児用配合錠　ボトル：高密度ポリエチレン（HDPE)、キャップ：ポリプロピレン
マラロン配合錠　PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔/紙（2021 年 10 月）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アトバコン（サムチレール内用懸濁液 15%)、プログアニル塩酸塩（該当なし）
同　効　薬：メフロキン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1996 年 10 月 21 日（英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
マラロン配合錠	2012 年 12 月 25 日	22400AMX01490000
マラロン小児用配合錠	2016 年　3 月 28 日	22800AMX00402000

11. 薬価基準収載年月日

マラロン配合錠：2013 年 2 月 22 日
マラロン小児用配合錠：2016 年 5 月 25 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

体重 5~10kg の小児に対する治療の用法及び用量と、体重 11~40kg の小児に対する予防の用法及び用量を追加：2016 年 3 月 28 日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2022 年 6 月 24 日
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

マラロン配合錠：8 年（2012 年 12 月 25 日～2020 年 12 月 24 日、満了）
マラロン小児用配合錠：配合錠承認時よりの残余期間（2016 年 3 月 28 日～2020 年 12 月 24 日、満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日）に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しない。但し本剤のマラリア治療の用法及び用量では 3 日間投与となっている。

16. 各種コード

販　売　名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
マラロン配合錠	122257901	6419101F1020	622225701
マラロン小児用配合錠	125006001	6419101F2026	622500601

17. 保険給付上の注意

本剤を予防目的で使用した場合、保険給付の対象とならない。

ＸＩ．文献

1．引用文献

1）マラリア予防専門家会議：日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン．2005．
Available at http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/academic/malaria/prevention-guideline/. Accessed March 2016
2）Looareesuwan S，et al．：Am J Trop Med Hyg．1999；60（4）：526-532．（115-122試験）
3）Bouchaud O，et al．：Am J Trop Med Hyg．2000；63（5-6）：274-279．（115-130試験）
4）Mulenga M，et al．：Clin Ther．1999；21（5）：841-852．（115-120試験）
5）De Alencar FEC，et al．：J Infect Dis．1997；175（6）：1544-1547．（115-127試験）
6）Radloff PD，et al．：Lancet．1996；347（9014）：1511-1514．（115-134試験）
7）Bustos DG，et al．：J Infect Dis．1999；179（6）：1587-1590．（115-135試験）
8）Llanos-Cuentas AA．：Braz J Infect Dis．2001；5（2）：67-72．（115-136試験）
9）Sabchareon A，et al．：Trans R Soc Trop Med Hyg．1998；92（2）：201-206．（115-123試験）
10）Anabwani G，et al．：Pediatr Infect Dis J．1999；18（5）：456-461．（115-131試験）
11）Borrmann S，et al．：Clin Infect Dis．2003；37（11）：1441-1447．（MAL30013試験）
12）Looareesuwan S，et al．：Am J Trop Med Hyg．1996；54（1）：62-66．（115-005試験）
13）Sukwa TY，et al．：Am J Trop Med Hyg．1999；60（4）：521-525．（MALB3001試験）
14）Lell B，et al．：Lancet．1998；351（9104）：709-713．（MALB3003試験）
15）Dirk van der Berg J，et al．：Clin Ther．1999；21（4）：741-749．（MALB3002試験）
16）Faucher JF，et al．：Clin Infect Dis．2002；35（10）：1147-1154．（MAL30015試験）
17）Overbosch D，et al．：Clin Infect Dis．2001；33（7）：1015-1021．（MAL30010試験）
18）Høgh B，et al．：Lancet．2000；356（9245）：1888-1894．（MAL30011試験）
19）Camus D，et al．：Clin Infect Dis．2004；38（12）：1716-1723．（MAL30012試験）
20）Hitani A，et al．：J Infect Chemother．2006；12（5）：277-282．
21）Kimura M，et al．：Parasitol Int．2012；61：466-469．
22）Kato T，et al．：J Infect Chemother．2013；19（1）：20-23．
23）井野比呂子ほか：日化療会誌．2013；61：335-342．
24）Chiodini PL，et al．：J Antimicrob Chemother．1995；36：1073-1078．（115-003試験）
25）Shanks GD，et al．：Clin Infect Dis．1998；27：494-499．（MALB2001試験）
26）Shapiro TA，et al．：Am J Trop Med Hyg．1999；60（5）：831-836．（MALB2002試験）
27）大竹理恵ほか：臨床医薬．2018；34（7）：497-515．
28）野瀬靖代ほか：Prog Med．2021；41（7）：671-679．
29）Rathore D，et al．：Expert Opin Investig Drugs．2005；14：871-883．
30）Fry M，et al．：Biochem Pharmacol．1992；43：1545-1553．
31）Painter HJ，et al．：Nature．2007；446：88-91．
32）Ferone R.：In：Peters W，Richards WHG，editors．Handbook of Experimental Pharmacology Vol.68/II Antimalarial Drugs II，Berlin Heidelberg New York Tokyo：Springer-Verlag，1984：207-221．
33）Sirawaraporn W，et al．：J Biol Chem．1993；268：21637-21644．
34）Gay F，et al．：Am J Trop Med Hyg．1997；56：315-317．
35）Basco LK，et al．：Am J Trop Med Hyg．1995；53：388-391．
36）Davies CS，et al．：Parasitology．1993；106：1-6．
37）Watkins WM，et al．：Ann Trop Med Parasitol．1984；78：273-278．
38）Canfield CJ，et al．：Exp Parasitol．1995；80：373-381．
39）Fowler RE，et al．：Parasitology．1994；108：383-388．
40）Black RH，et al．：Ann Trop Med Parasitol．1977；71：131-139．
41）Omar MS，et al．：Exp Parasitol．1974；36：167-177．
42）Fivelman QL，et al．：Malaria J．2002；1：1-4．
43）Schwartz E，et al．：Clin Infect Dis．2003；37：450-451．

44） Korsinczky M, et al．：Antimicrob Agents Chemother．2000；44：2100-2108．
45） Basco LK, et al．：Mol Biochem Parasitol．1995；69：135-138．
46） Sirawaraporn W, et al．：Prot Natl Acad Sci USA．1997；94：1124-1129．
47） Patel SN，et al．：Expert Rev Anti Infect Ther．2005；3（6）：849-861．
48） Boggild AK，et al．：Am J Trop Med Hyg．2007；76：208-223．
49） Wattanagoon Y，et al．：Br J Clin Pharmac．1987；24：775-780．
50） Maegraith BG，et al．：Am Trop Med Parasitol．1946；40：493-506．
51） Rasmussen BB，et al．：Eur J Clin Pharmacol．1998；54：735-740．
52） Thapar MM，et al．：Eur J Clin Pharmacol．2002；58：19-27．
53） Edstein MD，et al．：Trans R Soc Trop Med Hyg．1996；90：418-421．
54） Edstein MD，et al．：Chemotherapy．1988；34：385-392．

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

マラリア

6. 用法及び用量

治療：

成人

通常、1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000mg/400mg を 3 日間、食後に経口投与する。

小児

通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。

5～8kg：125mg/50mg
9～10kg：187.5mg/75mg
11～20kg：250mg/100mg
21～30kg：500mg/200mg
31～40kg：750mg/300mg
＞40kg：1000mg/400mg

予防：

成人

通常、1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250mg/100mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。

小児

通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。

11～20kg：62.5mg/25mg
21～30kg：125mg/50mg
31～40kg：187.5mg/75mg
＞40kg：250mg/100mg

米国及び英国における本剤の承認の状況

<table>
<tr><th>国</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤形・含量</th><th>効能又は効果/用法及び用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">米国</td><td>MALARONE tablets
(2022 年 4 月)</td><td>2000 年
7 月 14 日</td><td>フィルムコーティング錠
成人用
アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg</td><td>効能又は効果：
・マラリアの予防：chloroquine 耐性が報告されている地域等を含む、熱帯熱マラリアの予防。
・マラリアの治療：合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療。
用法及び用量：
1 日投与量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用する。
＜予防＞
マラリア流行地に入る 1 日ないし 2 日前に開始し、滞在中と帰宅後 7 日間にわたって毎日継続する。
・成人：アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 錠（成人用の含量=アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）。
・小児：体重に基づいて決定する。
<table>
<tr><th>体重
(kg)</th><th>アトバコン/プログアニル塩酸塩
1 日総投与量</th><th>用法</th></tr>
<tr><td>11～20</td><td>62.5mg/25mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合小児用錠 1 日 1 錠</td></tr>
<tr><td>21～30</td><td>125mg/50mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合小児用錠 1 日 1 回 2 錠</td></tr>
<tr><td>31～40</td><td>187.5mg/75mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合小児用錠 1 日 1 回 3 錠</td></tr>
<tr><td>＞40</td><td>250mg/100mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）1 日 1 回 1 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>MALARONE pediatric tablets
(2022 年 4 月)</td><td>2000 年
7 月 14 日</td><td>フィルムコーティング錠
小児用アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg</td><td>＜治療＞
・成人：アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 回 4 錠（成人用の 1 日総投与量の含量=アトバコン 1g/プログアニル塩酸塩 400mg）を、3 日間続けて服用する。
・小児：体重に基づいて決定する。
<table>
<tr><th>体重
(kg)</th><th>アトバコン/プログアニル塩酸塩
1 日総投与量</th><th>用法</th></tr>
<tr><td>5～8</td><td>125mg/50mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 2 錠、3 日間連日</td></tr>
<tr><td>9～10</td><td>187.5mg/75mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 3 錠、3 日間連日</td></tr>
<tr><td>11～20</td><td>250mg/100mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 錠、3 日間連日</td></tr>
<tr><td>21～30</td><td>500mg/200mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 2 錠、3 日間連日</td></tr>
<tr><td>31～40</td><td>750mg/300mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 3 錠、3 日間連日</td></tr>
<tr><td>＞40</td><td>1g/400mg</td><td>アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 4 錠、3 日間連日</td></tr>
</table>
錠剤を飲み込むことが難しい小児の場合には、服用する直前にアトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠を砕いてコンデンスミルクに混ぜてもよい。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤形・含量</th><th>効能又は効果/用法及び用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">英国</td><td>Malarone Tablets（2020 年 12 月）</td><td>1996 年 10 月 21 日</td><td>フィルムコーティング錠
成人用アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg</td><td>効能又は効果：
・熱帯熱マラリアの予防
・合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療
用法及び用量：
1 日量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。
＜予防＞
成人：
1 日 1 錠。
アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠は、体重 40kg 未満の人のマラリア予防には推奨されない。
・マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。
・滞在期間中も継続する。
・現地を出てからも 7 日間継続する。
＜治療＞
成人：
1 回 4 錠を 3 日間続けて服用する。
小児：
体重 11～20kg　1 日 1 錠を 3 日間続けて服用する。
体重 21～30kg　1 回 2 錠を 3 日間続けて服用する。
体重 31～40kg　1 回 3 錠を 3 日間続けて服用する。
体重 40kg 超　成人と同じ。</td></tr>
<tr><td>Malarone Paediatric Tablets（2020 年 12 月）</td><td>2002 年 7 月 15 日</td><td>フィルムコーティング錠
小児用アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg</td><td>効能又は効果：
・体重 11～40kg の人における熱帯熱マラリアの予防
・体重 5kg 以上、11kg 未満の小児における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療
用法及び用量：
1 日量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。
本剤は好ましくは、そのまま丸ごと服用する。低年齢の小児に服用させるのが難しい場合は、本錠剤を服用直前に砕き、食べ物又は乳性飲料に混ぜてもよい。
＜予防＞
体重 11～40kg の人の用量
<table>
<tr><th rowspan="2">体重の範囲（kg）</th><th colspan="3">1 日量</th></tr>
<tr><th>アトバコン（mg）</th><th>プログアニル塩酸塩（mg）</th><th>錠剤数</th></tr>
<tr><td>11～20</td><td>62.5</td><td>25</td><td>小児用 1 錠</td></tr>
<tr><td>21～30</td><td>125</td><td>50</td><td>小児用 2 錠</td></tr>
<tr><td>31～40</td><td>187.5</td><td>75</td><td>小児用 3 錠</td></tr>
<tr><td>＞40</td><td>250</td><td>100</td><td>体重 40kg 超の人はアトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg 配合錠を 1 日 1 錠服用すること。</td></tr>
</table>
・マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。
・滞在期間中も継続する。
・現地を出てからも 7 日間継続する。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国</th><th>販売名</th><th>承認年月日</th><th>剤形・含量</th><th>効能又は効果/用法及び用量</th></tr>
<tr><td>英国</td><td>Malarone Paediatric Tablets（2020 年 12 月）</td><td>2002 年 7 月 15 日</td><td>フィルムコーティング錠
小児用アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg</td><td>＜治療＞
体重 5～11kg の人の用量
<table>
<tr><th rowspan="2">体重の範囲（kg）</th><th colspan="2">1 日量</th><th rowspan="2">用法及び用量</th></tr>
<tr><th>アトバコン（mg）</th><th>プログアニル塩酸塩（mg）</th></tr>
<tr><td>5～8</td><td>125</td><td>50</td><td>1 日 2 錠を 3 日間続けて服用する。</td></tr>
<tr><td>9～10</td><td>187.5</td><td>75</td><td>1 日 3 錠を 3 日間続けて服用する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

本剤の配合錠は、マラリアに対する治療薬として 1996 年に英国で最初に承認を取得した。本薬の配合錠及び小児用配合錠は、現在までにその他の国や地域で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

出産可能年齢の女性は、本剤投与中も神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを継続して良い。本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 アトバコン

ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度の約 6.5 倍の曝露量において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの血漿中濃度の約 1.4 倍の曝露量において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。

9.5.2 プログアニル

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40mg/kg/日（ヒト全身曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16mg/kg/日（ヒト全身曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。

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。

9.6.1 アトバコン

動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.6.2 プログアニル

わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。

出典	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy） （2022 年 9 月*）	**Category：B2** Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

*確認した年月

（2）小児等に関する記載

本邦の添付文書における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022 年 4 月） MALARONE tablets MALARONE pediatric tablets	**Pediatric Use** Prophylaxis of Malaria Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients who weigh less than 11 kg. The efficacy and safety of MALARONE have been established for the prophylaxis of malaria in controlled trials involving pediatric patients weighing 11 kg or more. Treatment of Malaria Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients who weigh less than 5 kg. The efficacy and safety of MALARONE for the treatment of malaria have been established in controlled trials involving pediatric patients weighing 5 kg or more.
英国の SPC （2020 年 12 月） Malarone Tablets	**Special warnings and precautions for use** The safety and effectiveness of Malarone (atovaquone 250mg/proguanil hydrochloride 100mg tablets) has not been established for prophylaxis of malaria in patients who weigh less than 40kg, or in the treatment of malaria in paediatric patients who weigh less than 11kg.
英国の SPC （2020 年 12 月） Malarone Paediatric Tablets	**Special warnings and precautions for use** The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets for the prophylaxis of malaria in children who weigh less than 11 kg and the treatment of malaria in children who weigh less than 5 kg have not been established.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂１－８－１

MLXTIF01-D2209D
改訂年月2022年9月