

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] マラロン配合錠、同小児用配合錠
[一 般 名] アトバコン/プログアニル塩酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 5 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、マラロン配合錠の一部変更承認申請及び同小児用配合錠を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

マラロン配合錠及び同小児用配合錠の再審査期間は残余期間（平成 32 年 12 月 24 日まで）とされ、同小児用配合錠は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 2 月 4 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① マラロン配合錠 ② マラロン小児用配合錠
[一 般 名]	アトバコン/プログアニル塩酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 27 日
[剤形・含量]	① 1錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する錠剤 ② 1錠中にアトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩 25mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	① 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 ② 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 28 年 2 月 4 日

[販 売 名] ① マラロン配合錠
② マラロン小児用配合錠
[一 般 名] アトバコン/プログアニル塩酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の、小児のマラリア治療及び予防に対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] マラリア

(変更なし)

[用法・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

(下線部追加・変更)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名] ① マラロン配合錠
② マラロン小児用配合錠

[一 般 名] アトバコン/プログアニル塩酸塩

[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 5 月 27 日

[剤形・含量] ① 1錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する錠剤
② 1錠中にアトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩 25mg を含有する錠剤

[申請時効能・効果] マラリア

(変更なし)

[申請時用法・用量] 治療：

成人

通常、成人には 1 日 1 回 ~~4 錠~~(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、小児には体重に応じ~~て~~アトバコン/プログアニル塩酸塩として ~~250mg/100mg (1 錠) ～ 1000mg/400mg (4 錠)~~ 下記の投与量を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。~~体重別の投与量は、下記のとおりである。~~

5～8kg : 125mg/50mg

9～10kg : 187.5mg/75mg

~~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：

成人

通常、成人及び体重 ~~40kg~~ を超える小児には 1 日 1 回 ~~4 錠~~(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、小児には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

(下線部追加、取消し線部削除)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新用量に関するものであるが、申請効能・効果及び用法・用量に関する非臨床試験成績は過去の承認申請時に提出され、既に評価されていることから、新たな非臨床試験成績は提出されていない。

また、「マラロン小児用配合錠」については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に関する資料が提出されている。本報告書では新用量に関する事項を主に記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、品質について、適切に管理されているものと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠は、GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）により開発された抗マラリア薬である。アトバコンは、マラリア原虫のミトコンドリア内のシトクロム *bc1* における電子伝達系を阻害することにより¹⁾、プログアニル塩酸塩は肝臓で活性代謝物であるシクログアニルに変換され、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害することにより²⁾、それぞれ抗マラリア作用を示すと報告されている。本邦においては、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配合錠が、成人及び体重 11kg 以上の小児におけるマラリアの治療、並びに成人及び体重 40kg を超える小児におけるマラリアの予防に対し、2012 年 12 月に承認されている。他方、海外では、アトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩 25mg を含有する小児用製剤（マラロン小児用配合錠）も承認されており、本邦で承認されている小児の投与対象より低体重（治療：体重 5kg 以上 11kg 未満、予防：体重 11kg 以上 40kg 以下）の小児におけるマラリア治療及び予防に対する用法・用量が設定されている。

世界保健機関（World Health Organization、以下、「WHO」）からの勧告³⁾、並びに英国及び本邦におけるマラリア予防ガイドライン^{4, 5)}において、マラリア流行地域への小児の帯同は避けるべきとされているが、少数例であるものの、小児におけるマラリア感染例が本邦でも報告されている^{6, 7)}。マラリアに対する免疫を獲得していない小児はマラリアを発症すると、重症化や死亡の危険性が高く、マ

¹⁾ Painter HJ et al, *Nature*, 446: 88-91, 2007

²⁾ Bowman WC et al, *Textbook of Pharmacology*, Blackwell, 1-27, 1984

³⁾ WHO, *International travel and health*, <http://www.who.int/ith/2015-ith-chapter7.pdf?ua=1> <2015 年 11 月>

⁴⁾ 英国公衆衛生庁 編, *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2015*, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/461295/2015.09.16_ACMP_guidelines_FINAL.pdf <2015 年 11 月>

⁵⁾ マラリア予防専門家会議 編, *日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン*, 2005

⁶⁾ Kimura M et al, *Parasitol Int*, 61:466-469, 2012

⁷⁾ 水野 泰孝 他, *感染症誌*, 74: 694-698, 2000

ラリアによる死亡例のほとんどは小児であると報告されている⁵⁾。

以上の状況を踏まえ、申請者は、外国人小児を対象とした海外臨床試験成績（MAL30013、MALB3003、MAL30012 及び MAL30015 試験）により、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 以下の小児に対するマラリアの予防効果が確認されたこと等を根拠として、マラロン配合錠の製造販売承認事項一部変更承認申請、及びマラロン小児用配合錠の製造販売承認申請を行った。

なお、2015 年 11 月現在、海外において、マラロン配合錠については米国及び欧州を含む約 70 の国及び地域で、マラロン小児用配合錠については約 50 の国及び地域で、マラリアの治療及び予防に対して承認されている。

2. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し提出された臨床試験では、マラロン小児用配合錠及びマラロン配合錠が使用された⁸⁾。本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないが、本申請はマラロン小児用配合錠の剤形追加に係る申請であることから、本項では、マラロン配合錠の承認申請時に提出されたマラロン小児用配合錠及びマラロン配合錠の生物学的同等性試験成績について記載する。

生物学的同等性試験（参考 5.3.1.2 : MALB1002 試験<1996 年 11 月～1997 年 1 月>）

外国人健康成人〔薬物動態（以下、「PK」）評価例数：41 例〕を対象に、マラロン小児用配合錠 8 錠及びマラロン配合錠 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として、それぞれ 500/200mg）の単回経口投与時の生物学的同等性が 2 処置 2 期クロスオーバー試験により検討された。

マラロン配合錠 2 錠投与時に対するマラロン小児用配合錠 8 錠投与時の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-t} 」）の幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、アトバコンで 1.25 [1.14, 1.36] 及び 1.33 [1.25, 1.42]、プログアニルで 0.94 [0.89, 1.00] 及び 1.06 [1.00, 1.12] であった。アトバコンについて、生物学的同等の許容域と事前に設定された範囲（0.8－1.25）を逸脱した。申請者は、生物学的同等性試験成績を踏まえ、マラロン小児用配合錠及びマラロン配合錠については、それぞれの対応する投与対象に対して投与するよう添付文書で注意喚起する旨を説明している。

<審査の概略>

機構は、マラロン配合錠に対するマラロン小児用配合錠の生物学的同等性が示されなかったことについて、以下のように考える。

⁸⁾ 各製剤が用いられた主な臨床試験は、以下のとおり。

マラロン小児用配合錠：MALB3003 試験、MAL30012 試験、MAL30013 試験及び MAL30015 試験。マラロン配合錠：MALB3003 試験及び MAL30012 試験。

本来であれば、既承認のマラロン配合錠と生物学的同等性が示された製剤を申請製剤とすることが適切である。しかしながら、現時点で本邦において、マラロン小児用配合錠の投与対象である体重 5～10kg（治療）又は体重 11～40kg（予防）の小児に対して承認されている薬剤はないため、マラロン小児用配合錠が使用可能となることによるベネフィットを踏まえ、新たな製剤開発が行われるまで、これらの小児に対しアトバコン/プログアニル塩酸塩が投与できない状況を継続させることは望ましくない。したがって、アトバコン/プログアニル塩酸塩のマラリアに対する治療及び予防に関する小児（治療：体重 5kg 以上 11kg 未満、予防：体重 11kg 以上 40kg 以下）における海外臨床試験（MAL30013 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験等）では小児に対してマラロン小児用配合錠が使用され（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、並びにマラロン配合錠の承認申請時に提出された海外臨床試験では小児（治療：体重 11kg 以上、予防：体重 40kg 超）及び成人に対してマラロン配合錠が使用されたこと⁹⁾ について適切に情報提供するとともに、マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠を投与する際には投与対象に対する用量に対応する適切な錠数を投与するよう、注意喚起する必要がある。

なお、用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量について」の項にて検討する。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、海外臨床試験から得られた PK データに基づく母集団薬物動態（以下、「PPK」）の解析結果が提出された。

PPK 解析 (5.3.3.5)

急性熱帯熱マラリアの治療及び予防に関する海外臨床試験 9 試験¹⁰⁾ から得られた PK データ（アトバコン：783 例、2,582 測定点、プログアニル：673 例、1,799 測定点）を用いて、PPK 解析 [NONMEM V (version 1.1)] が実施された。最終モデルは、アトバコン及びプログアニルのいずれについても、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。共変量として検討された因子¹¹⁾ のうち、アトバコンの見かけの経ロクリアランス（以下、「CL/F」）¹²⁾ に対しては体重、人種、性別及びテトラサイクリンとの併用、アトバコンの見かけの分布容積（以下、「V/F」）に対しては体重、プログアニルの CL/F に対しては体重及び人種、プログアニルの V/F に対しては体重及び年齢（15 歳超及び 15 歳以下）が、それぞれ共変量として選択された。本解析におけるアトバコン及びプログアニル最終モデルを用いて推定された、体重別のアトバコン及びプログアニルの PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

⁹⁾ マラロン配合錠 審査報告書（平成24年11月20日）

¹⁰⁾ 小児（治療：体重5kg 以上11kg 未満、予防：体重11kg 以上40kg 以下）を対象とした MALB3003試験、MAL30013試験及び MAL30015 試験を含む。

¹¹⁾ CL/F に関して、年齢、体重、人種、性別、用量、併用薬剤（アトバコンのみ：プログアニル、ピリメタミン及びテトラサイクリンとの併用投与の有無）及びプログアニルの代謝能 [プログアニルのみ：投与8時間後のシクログアニル（プログアニルの代謝物）に対するプログアニル濃度比が10以下の場合には extensive metabolizer、10を超える場合には poor metabolizer と判定] が共変量として検討され、V/F に関して、年齢、体重、人種及び性別が共変量として検討された。

¹²⁾ アトバコンの CL/F は、女性は男性と比較して12.9%低値、テトラサイクリン併用投与時には非併用投与時と比較して52.9%高値であった。

表 1 最終モデルを用いて推定された体重毎のアトバコン及びプログアニルの PK パラメータ

体重 (kg)	アトバコン			プログアニル				
	CL/F (L/h)		V/F (L)	CL/F (L/h)			V/F (L)	
	アフリカ人	東洋人/マレー人		アフリカ人	東洋人	マレー人	≤15 歳	>15 歳
5	0.483	1.23	44.2	11.3	13.6	8.71	395	—
10	0.831	2.12	88.3	19.0	22.7	14.6	451	—
20	1.43	3.65	177	31.8	38.0	24.4	563	—
40	2.46	6.29	353	53.2	63.5	40.8	787	—
60	3.38	8.64	530	71.9	85.9	55.2	—	1,942
80	4.24	10.8	706	89.0	106	68.3	—	2,166

また、本解析から得られた PK パラメータの推定値を用いて、アトバコン及びプログアニル塩酸塩を治療又は予防に対する用法・用量で投与したときの、小児（体重 5～40kg）と成人（体重 40～80kg）の体重別のアトバコン及びプログアニルの C_{max} 、AUC 及び血漿中トラフ濃度（以下、「 C_{trough} 」）の予測値が算出され、それらの予測値は表 2 のとおりであった。アトバコンの C_{max} 、投与 48～72 時間後の AUC 及び C_{trough} については、成人と比較して、20kg の小児で低い傾向にあったが、その他の体重区分の小児では成人と概ね同程度であった。プログアニルの C_{max} 及び投与間隔の AUC については、成人と比較して、5～20kg の小児で低い傾向にあったが、30～40kg の小児では成人と概ね同程度であり、 C_{trough} については、成人と比較して小児で低値であった。

申請者は、上記の結果及び本解析モデルにおけるアトバコン及びプログアニルの個体内変動（アトバコン：約 32%及びプログアニル：約 35%）を踏まえると、アトバコン及びプログアニルの暴露は小児と成人で顕著な差異はないと考える、と説明している。

表 2 成人及び小児における体重別のアトバコン及びプログアニルの予測 PK パラメータ

	体重 (kg)	アトバコン ^{a)}				プログアニル ^{b)}			
		投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	AUC ^{c)} (µg·h/mL)	C_{trough} (µg/mL)	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC ^{c)} (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
治療 ^{d)}									
小児 ^{e)}	5	125	4.29	86.7	2.35	50	177.6	3,357	85.1
	10	187.5	3.47	71.7	1.98	75	188.2	3,210	70.9
	20	250	2.47	52.2	1.46	100	169.6	2,611	47.9
	30	500	3.42	72.9	2.06	200	264.2	3,879	64.2
	40	750	3.95	84.6	2.40	300	328.7	4,706	73.3
成人 ^{f)}	40	1000	5.26	112.8	3.19	400	313.8	5,826	144.8
	60	1000	3.63	78.5	2.23	400	251.1	4,449	104.1
	80	1000	2.78	60.5	1.72	400	212.0	3,642	81.4
予防 ^{g)}									
小児 ^{e)}	20	62.5	0.81	17.1	0.58	25	42.8	659	12.5
	30	125	1.17	24.9	0.86	50	66.4	975	16.5
	40	187.5	1.39	29.8	1.04	75	82.4	1,180	18.7
成人 ^{f)}	40	250	1.85	39.8	1.39	100	84.8	1,574	43.6
	60	250	1.33	28.9	1.03	100	65.7	1,165	29.6
	80	250	1.06	23.1	0.83	100	54.7	940	22.5

a) 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、b) 東洋人の患者における予測値、

c) 治療：投与 48～72 時間後の AUC、予防：投与間隔の AUC

d) 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 日目の予測 PK パラメータ

e) プログアニルについては、15 歳以下、f) プログアニルについては、15 歳超

g) アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 21 日間投与したときの 21 日目の予測 PK パラメータ

<審査の概略>

小児における血漿中暴露について

機構は、小児のアトバコン及びプログアニルの血漿中暴露について、以下のように考える。

小児に対して体重別の用量を投与したときのアトバコン及びプログアニルの予測される血漿中暴露については、海外臨床試験データを用いた PPK 解析結果から得られた PK パラメータの推定値を

用いて算出された。その結果、小児におけるプログアニルの予測される血漿中暴露は、成人と比較して低値傾向を示しているが、体重別の用量が設定された小児を対象とした海外臨床試験（MAL30013 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験等）において、マラリアの治療及び予防に関して、一定の有効性が示され、安全性も許容可能であったこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 有効性について及び (3) 安全性について」の項参照）、並びに体重 5～40kg の小児に対し、アトバコン及びプログアニル塩酸塩を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は、成人にアトバコン及びプログアニル塩酸塩を投与した時の血漿中濃度を体重で補正した値と同程度であったとの報告もあること¹³⁾ から、成人と小児での予測される血漿中暴露の差異は臨床的に問題となる差異ではないと判断した。

用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量について」の項にて検討する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、マラリアの治療及び予防に関する有効性及び安全性の主な資料として、表 3 の試験成績が提出された。

なお、マラリアの予防に対する海外第Ⅲ相試験（MALB3003 試験）については、マラロン配合錠の承認申請時に提出されていることから、本項においては、新たに提出されたマラリアの治療に対する第Ⅲ相試験（MAL30013 試験）及びマラリアの予防に対する海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験（MAL30012 試験及び MAL30015 試験）について記載する。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験概要

試験	対象	用法・用量及び投与期間	例数
治療			
海外第Ⅲ相 (MAL30013)	急性熱帯熱マラリア 小児患者	本剤群 ¹⁴⁾ ： 体重に応じ、以下の用量のアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD、3 日間経口投与 体重 5kg 以上 9kg 未満：125/50mg 体重 9kg 以上 11kg 未満：187.5/75mg Amodiaquine 群： Amodiaquine 塩水和物（本邦未承認）10mg/kg QD、3 日間経口投与	本剤群：100 例 Amodiaquine 群：100 例

¹³⁾ Boggild AK et al, *Am J Trop Med*, 76: 208-223, 2007

¹⁴⁾ 本報告書における「本剤」は、アトバコン/プログアニル塩酸塩。

試験	対象	用法・用量及び投与期間	例数
予防			
海外第Ⅲ相 (MALB3003)	健康小児	本剤群：体重に応じ、以下の用量のアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD、12 週間経口投与 体重 11kg 以上 20kg 以下：62.5/25mg 体重 20kg 超 30kg 以下：125/50mg 体重 30kg 超 40kg 以下：187.5/75mg 体重 40kg 超：250/100mg プラセボ群：プラセボを QD、12 週間投与	本剤群 125 例 プラセボ群 140 例
海外第Ⅲ相 (MAL30012)	健康小児	本剤群：体重に応じ、以下の用量のアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD、マラリア流行地に到着する 1 又は 2 日前から退去 7 日後まで経口投与 体重 11～20kg：62.5/25mg 体重 21～30kg：125/50mg 体重 31～40kg：187.5/75mg 体重 40kg 超：250/100mg クロロキン/プログアニル塩酸塩群：体重に応じ、クロロキン（本邦未承認）及びプログアニル塩酸塩を以下の用量 ^{a)} に従い、クロロキンはマラリア流行地に到着する 1 週間前から 1 週間に 1 回、プログアニル塩酸塩はマラリア流行地に到着する 1 又は 2 日前から QD、いずれも退去 4 週間後まで経口投与 クロロキン： 体重 11～14kg：77.5mg 体重 15～18kg：116.25mg 体重 19～35kg：155mg 体重 35～50kg：310mg プログアニル塩酸塩： 体重 11～16kg：50mg 体重 17～24kg：75mg 体重 25～35kg：100mg 体重 35～50kg：150mg	本剤群：110 例 クロロキン/プログアニル塩酸塩群：111 例
海外第Ⅳ相 (MAL30015)	健康小児	本剤群：体重に応じ、以下の用量のアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD、12 週間経口投与 体重 11～20kg：62.5/25mg 体重 21～30kg：125/50mg 体重 31～40kg：187.5/75mg プラセボ群：プラセボを QD、12 週間投与	本剤群：165 例 プラセボ群：165 例

QD：1 日 1 回

a) 英国及びデンマークでは、以下の用量のクロロキン/プログアニル塩酸塩が投与された。

[英国] 10～15.9kg：116.25/75mg、16～24.9kg：155/100mg、25～44.9kg：232.5/150mg、45～50kg：310/200mg

[デンマーク] 10～19kg：77.5/50mg、20～29kg：155/100mg、30～44kg：232.5/150mg、45～50kg：310/200mg

(1) マラリアの治療に対する海外臨床試験

第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1：MAL30013 試験<1999 年 1 月～2000 年 12 月>）

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者 [Semi-immune（マラリア流行地域で生まれ育ち、マラリアへの感染歴を有し免疫を部分的に獲得している人）、体重 5kg 以上 11kg 未満] [目標例数 200 例（各群 100 例）] を対象に、マラロン小児用配合錠の有効性及び安全性を検討することを目的として、Amodiaquine 塩水和物（本邦未承認）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、ガボンの 1 施設で実施された。

本試験の被験者の主な選択基準は、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 1,000～200,000/μL [四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*) 又は卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) 混合感染患者も組入れ可¹⁵⁾] であること及び発熱等の急性徴候が確認されることと設定された。

用法・用量について、本剤群では、マラロン小児用配合錠を、体重 5kg 以上 9kg 未満には 1 回 2

¹⁵⁾ Amodiaquine 群の 1 例に四日熱マラリアの混合感染が確認されたが、それ以外の被験者の混合感染の有無は不明であった。

錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 125/50mg）、体重 9kg 以上 11kg 未満には 1 回 3 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 187.5/75mg）を、1 日 1 回（以下、「QD」）3 日間経口投与することと設定された。Amodiaquine 群では、Amodiaquine 塩水和物を 10mg/kg QD 3 日間経口投与することと設定された。なお、本剤群において、マラロン小児用配合錠を粉砕し、コンデンスミルクと混合して投与することとされた。

無作為化され、治験薬が投与された 200 例（各群 100 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT（Intention-to-Treat）集団であり、このうち 30 例¹⁶⁾を除いた 170 例（本剤群 92 例、Amodiaquine 群 78 例）が PPS（Per Protocol Set）であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目は、治験薬投与開始 29 日目の治癒率と設定され、「治癒」の定義は治験薬投与開始 29 日目までの追跡期間中にマラリア原虫血症の消失が確認され、治療不成功¹⁷⁾の基準に該当しないものと定義された。治験薬投与開始 29 日目の治癒率は、本剤群 94.6% (87/92 例)、Amodiaquine 群 52.6% (41/78 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 42 [30, 54] %で、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001、Fisher の直接確率法)。ITT 集団における治癒率は、本剤群 87.0% (87/100 例)、Amodiaquine 群 42.0% (42/100 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 45 [33, 57] %であった。また、原虫学的評価の概要は表 4 のとおりであり、WHO のマラリア治療判定基準¹⁸⁾における「感受性あり（治験薬開始から 7 日以内に、血中から無性原虫が消失し、その後 28 日間再燃が認められない）」と判定された被験者の割合は、本剤群 94.6% (87/92 例)、Amodiaquine 群 52.6% (41/78 例) であった。

表 4 原虫学的効果 (PPS)

治験薬投与開始からの日数	本剤群 (92 例)			Amodiaquine 群 (78 例)		
	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 日目	0	92 (100)	0	0	78 (100)	0
2 日目	1 (1.1)	91 (99.0)	0	1 (1.3)	76 (97.4)	1 (1.3)
3 日目	18 (19.6)	71 (77.2)	3 (3.3)	26 (33.3)	52 (66.7)	0
4 日目	67 (72.8)	22 (23.9)	3 (3.3)	56 (71.8)	18 (23.1)	4 (5.1)
8 日目	90 (97.8)	0	2 (2.2) ^{a)}	71 (91.0)	2 (2.6)	5 (6.4) ^{b)}
29 日目	87 (94.6)	3 (3.3)	2 (2.2)	41 (52.6)	31 (39.7)	6 (7.7)

例数 (%)

a) 原虫血症による中止 (8 日目前) 1 例を含む。

b) 原虫血症による中止 4 例を含む。

有害事象は、本剤群 67.0% (67/100 例)、Amodiaquine 群 55.0% (55/100 例) に認められた。副作用¹⁹⁾は、本剤群で 11.0% (11/100 例)、Amodiaquine 群 13.0% (13/100 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 5 のとおりであった。

¹⁶⁾ PPS 不採用理由は、本剤群では、追跡不能/服薬不遵守、有害事象による試験離脱/服薬不遵守各 2 例、効果判定不能、追跡不能、治験実施計画逸脱/服薬不遵守、有害事象以外の理由による試験離脱/服薬不遵守各 1 例であり、対照群では、追跡不能 11 例、有害事象による試験離脱 3 例、効果判定不能、プロトコル違反/服薬不遵守、有害事象による試験離脱/服薬不遵守各 2 例、効果判定不能、試験離脱 (有害事象による) 各 1 例であった。

¹⁷⁾ 早期の治療不成功は、次の i) ~ iii) のいずれかを満たす場合と定義された。

i) 治験薬投与開始 2、3 又は 4 日目に原虫が確認され、重症マラリア又はその徴候が発現した場合、ii) 治験薬投与開始 3 日目の原虫数が 1 日目よりも多い場合、iii) 治験薬投与開始 4 日目の原虫数が 1 日目の原虫数の 25%よりも多い場合

また、後期の治療不成功は、次の i) 又は ii) のいずれかを満たす場合と定義された。

i) 治験薬投与開始 4 日目以降に、1 日目と同じ種及び株の原虫が確認され、重症マラリア又はその徴候が発現した場合、ii) 治験薬投与開始 8 日目から 29 日目までに、1 日目と同じ種及び株の原虫が確認された場合

¹⁸⁾ WHO, *WHO Tech Rep Ser*, 529: 30-35, 1973

¹⁹⁾ 治験責任 (分担) 医師により、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象

表5 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（100例）		Amodiaquine 群（100例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	67 (67.0)	11 (11.0)	55 (55.0)	13 (13.0)
咳嗽	26 (26.0)	1 (1.0)	16 (16.0)	3 (3.0)
下痢	21 (21.0)	6 (6.0)	20 (20.0)	7 (7.0)
嘔吐	10 (10.0)	2 (2.0)	11 (11.0)	2 (2.0)
発熱	9 (9.0)	0	6 (6.0)	0
鼻炎	6 (6.0)	0	2 (2.0)	0
食欲減退	5 (5.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
便中寄生虫	5 (5.0)	0	0	0
気道感染	4 (4.0)	0	0	0
上気道感染	4 (4.0)	0	3 (3.0)	0
咽頭痛	3 (3.0)	0	2 (2.0)	0
蠕虫感染	8 (8.0)	0	1 (1.0)	0
便秘	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
感冒	2 (2.0)	0	5 (5.0)	0
下気道感染	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0
頭痛	2 (2.0)	0	0	0
疥癬寄生	1 (1.0)	0	4 (4.0)	0
脱力	1 (1.0)	0	4 (4.0)	0
腹部膨満感	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0
腸管寄生蠕虫症	0	0	3 (3.0)	0
腹痛	0	0	3 (3.0)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例（痙攣）、Amodiaquine 群 3 例（貧血、下気道感染及び不随意性ジストニア運動各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

中止に至った有害事象は、本剤群 3 例（嘔吐 2 例及び痙攣 1 例）、Amodiaquine 群 2 例（貧血及び不随意性ジストニア運動各 1 例）に認められ、嘔吐の 1 例を除いて治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 1 例（血小板数増加）、Amodiaquine 群 6 例（白血球数増加及びカリウム上昇各 1 例、クレアチニン値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット値低下及びヘモグロビン減少各 1 例）に認められた。

(2) マラリアの予防に対する海外臨床試験

1) 第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1：MAL30012 試験<1999年5月～2000年11月>）

マラリア流行地に 28 日以内の旅行予定がある健康小児 [Non-immune（マラリア非流行地域に住み、マラリアに対する免疫を獲得していない健康な人）、3～16 歳、体重 11kg 以上 50kg 以下] [目標例数 200 例（各群 100 例）] を対象に、マラロン小児用配合錠及びマラロン配合錠の熱帯熱マラリアの予防薬としての安全性及び有効性を検討することを目的として、クロロキン（本邦未承認）及びプログアニル塩酸塩併用投与（以下、「クロロキン/プログアニル塩酸塩」）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、カナダ及び欧州の 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、被験者の体重に応じ、マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠を QD、マラリア流行地に到着する 1 日又は 2 日前からマラリア流行地退去 7 日後まで経口投与することと設定された（表 6）。クロロキン/プログアニル塩酸塩群では、被験者の体重に応じ、クロロキンを週に 1 回、マラリア流行地に到着する少なくとも 1 週間前からマラリア流行地退去 4 週後まで、及びプログアニル塩酸塩を QD、マラリア流行地に到着する 1 日又は 2 日前からマラリア流

行地退去 4 週間まで、それぞれ経口投与することと設定された (表 7)。

表 6 本剤群における治験薬の用量

体重 (kg)	アトバコン/プログアニル塩酸塩 (mg)	投与製剤
11~20	62.5/25	マラロン小児用配合錠 1 錠
21~30	125/50	マラロン小児用配合錠 2 錠
31~40	187.5/75	マラロン小児用配合錠 3 錠
40 超	250/100	マラロン配合錠 1 錠

表 7 クロロキン/プログアニル塩酸塩群における治験薬の用量 (英国及びデンマーク以外の国) a)

体重 (kg)	クロロキン (mg)	体重 (kg)	プログアニル塩酸塩 (mg)
11~14	77.5	11~16	50
15~18	116.25	17~24	75
19~35	155	25~35	100
35~50	310	35~50	150

a) 英国及びデンマークでは、被験者の体重に応じ、以下の用量のクロロキン及びプログアニル塩酸塩を投与。

[英国] 10~15.9kg : 116.25/75mg、16~24.9kg : 155/100mg、25~44.9kg : 232.5/150mg、45~50kg : 310/200mg

[デンマーク] 10~19kg : 77.5/50mg、20~29kg : 155/100mg、30~44kg : 232.5/150mg、45~50kg : 310/200mg

無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回投与された 221 例 (本剤群 110 例、クロロキン/プログアニル塩酸塩群 111 例) が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、マラリア流行地退去後 60 日間にマラリアと診断された被験者は、本剤群及びクロロキン/プログアニル塩酸塩群のいずれでも認められなかった。

安全性²⁰⁾ について、有害事象の発現割合は、本剤群 35.5% (39/110 例)、クロロキン/プログアニル塩酸塩群 41.4% (46/111 例) であり、副作用¹⁹⁾ の発現割合は、本剤群 8.2% (9/110 例)、クロロキン/プログアニル塩酸塩群 14.4% (16/111 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (110 例)		クロロキン/プログアニル塩酸塩群 (111 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	39 (35.5)	9 (8.2)	46 (41.4)	16 (14.4)
下痢	24 (21.8)	4 (3.6)	30 (27.0)	3 (2.7)
発熱	9 (8.2)	1 (0.9)	11 (9.9)	1 (0.9)
悪心	9 (8.2)	1 (0.9)	11 (9.9)	8 (7.2)
腹痛	9 (8.2)	2 (1.8)	19 (17.1)	8 (7.2)
嘔吐	8 (7.3)	2 (1.8)	17 (15.3)	6 (5.4)
頭痛	5 (4.5)	0	6 (5.4)	0
異常な夢	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)
視力障害	1 (0.9)	0	4 (3.6)	2 (1.8)
浮動性めまい	1 (0.9)	0	4 (3.6)	2 (1.8)
耳感染	0	0	3 (2.7)	0

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、クロロキン/プログアニル塩酸塩群 2 例 [腹痛及び悪心各 2 例、下痢 1 例 (重複含む)] に認められ、治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、転帰は不明であった。臨床検査値異常変動は認められなかった。

2) 第IV相試験 (参考 5.3.5.1 : MAL30015 試験<2000 年 1 月~6 月>)

マラリア感染のリスクを有する健康小児 (Semi-immune、4~16 歳、体重 11kg 以上 40kg 以下)

²⁰⁾ 本試験では、マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠の安全性を評価することが主要な目的とされた。

[目標例数 330 例 (体重 11~20kg、21~30kg 及び 31~40kg の各体重層 110 例)] を対象に、マラロン小児用配合錠の熱帯熱マラリアの予防薬としての有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験²¹⁾ が、ガボンの 1 施設で実施された。

用法・用量は、Artesunate (本邦未承認) 4mg/kg を QD 3 日間 (前投与期)²²⁾、その後、本剤群では被験者の体重に応じ、アトバコン/プログアニル塩酸塩として、体重 11~20kg では 62.5/25mg、21~30kg では 125/50mg、31~40kg では 187.5/75mg の用量のマラロン小児用配合錠を、プラセボ群ではプラセボを、QD 12 週間 (予防期)、それぞれ経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回投与された 330 例全例²³⁾ が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目と設定された予防成功率²⁴⁾ は、本剤群 90.3% (149/165 例)、プラセボ群 68.5% (113/165 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 21.8 [13.4, 30.2] % であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、体重を層とした Mantel-Haenszel 検定)。また、予防有効率²⁵⁾ [95%信頼区間] は 69.2 [44.9, 85.9] % であった。

有害事象発現割合は、本剤群 44.2% (73/165 例)、プラセボ群 42.4% (70/165 例) であり、副作用¹⁹⁾ 発現割合は、本剤群 0.6% (1/165 例)、プラセボ群 0 例であった。いずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象及び副作用は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (165 例)		プラセボ群 (165 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	73 (44.2)	1 (0.6) ^{a)}	70 (42.4)	0
頭痛	22 (13.3)	0	22 (13.3)	0
腹痛	22 (13.3)	0	13 (7.9)	0
咳嗽	16 (9.7)	0	17 (10.3)	0
発熱	9 (5.5)	0	19 (11.5)	0
嘔吐	9 (5.5)	0	5 (3.0)	0
蠕虫感染	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0
創傷感染	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0
下痢	2 (1.2)	0	8 (4.8)	0

例数 (%)

a) 悪心

死亡は認められなかった。重篤及び中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (発熱) で認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本申請の対象者 (治療: 体重 5kg 以上 11kg 未満の小児、予防: 体重 11kg 以上 40kg 以下の小児) におけるマラロン小児用配合錠の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦において小児のマラリア治療及び予防に対して承認されている薬剤はマラロン配合錠

²¹⁾ 体重 (11~20kg・21~30kg・31~40kg) で層化され、本剤群又はプラセボ群 (割付比: 1:1) に無作為化された。

²²⁾ 前投与期において、熱帯熱マラリア流行地域に在住する被験者におけるマラリアの治療を目的として Artesunate が投与された。

²³⁾ 本試験に組み入れられた 330 例 (各群 165 例) 全例が前投与期を終了し、予防期に組み入れられ、無作為化された。

²⁴⁾ 予防投与期間中に熱帯熱マラリア原虫血症が発現しなかった被験者の割合と定義された。

²⁵⁾ 予防有効率 (%) = $100 \times [1 - (\text{本剤群の原虫血症発現率} / \text{プラセボ群の原虫血症発現率})]$ として算出された。

のみであるが、治療においては体重 11kg 以上、予防においては体重 40kg 以上の小児が対象とされており、体重 11kg 未満の小児におけるマラリア治療及び体重 40kg 以下の小児におけるマラリア予防に使用可能な薬剤は承認されていない。

国内外の診療ガイドライン^{26, 27, 28)}において、マラリア流行地域への小児の帯同は避けるべきと記載されている。しかしながら、マラリア流行地域への小児帯同の可能性は完全には否定できず、国内外の診療ガイドライン及び成書においては、小児のマラリア治療及び予防に対するアトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠及び同小児用配合錠の使用が推奨されている(表 10 及び表 11)。また、マラリアに対する免疫を獲得していない小児がマラリアを発症すると、重症化する可能性や死亡のリスクが高く、マラリアによる死亡例のほとんどは小児であると報告されている²⁸⁾。なお、海外においては、英国承認時(1996年10月)から2015年6月までに、延べ約63万人の小児に対して、マラロン小児用配合錠が使用されたと推定している²⁹⁾。

以上より、マラロン小児用配合錠は、マラロン配合錠が投与できない体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療及び体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対して、使用可能な薬剤となる。

表 10 国内外の診療ガイドライン及び成書におけるマラリア治療に関する記載

出典	マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠に関する記載の概要
海外	
WHO, <i>International travel and health</i> , 2015, http://www.who.int/ith/2015-ith-chapter7.pdf?ua=1 <2015年12月>	合併症のないマラリアに対し、1日1回3日間経口投与する。 5～8kg：小児用配合錠(アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg) 2錠/日 9～10kg：小児用配合錠 3錠/日 11～20kg：成人用配合錠(アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg) 1錠/日 21～30kg：成人用配合錠 2錠/日 31～40kg：成人用配合錠 3錠/日 >40kg：成人用配合錠 4錠/日
米国疾病対策センター 編, <i>CDC Guideline for Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians)</i> , 2013, http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinical_guidance.pdf <2015年12月>	合併症のない熱帯熱あるいは原虫種が同定されていないマラリア(クロロキン耐性又は耐性が不明の地域)、合併症のない三日熱マラリア(Chloroquine 耐性地域)に対し、以下の用法・用量にて投与する。なお、合併症のない三日熱マラリアに対しては Primaquine (成人 30mg/日、小児 0.5mg/kg/日)を QD 14 日間経口投与にて併用投与する。 【成人】 成人用配合錠(アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg) 4錠を1日1回3日間経口投与する。 【小児】 1日1回3日間経口投与する。体重に応じて用量を調節する。 5～8kg：小児用配合錠(アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg) 2錠/日 9～10kg：小児用配合錠 3錠/日 11～20kg：成人用配合錠(アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg) 1錠/日 21～30kg：成人用配合錠 2錠/日 31～40kg：成人用配合錠 3錠/日 >40kg：成人用配合錠 4錠/日

²⁶⁾ WHO, *International travel and health*, <http://www.who.int/ith/2015-ith-chapter7.pdf?ua=1> <2015年12月>

²⁷⁾ 英国公衆衛生庁 編, *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2015*, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/461295/2015.09.16_ACMP_guidelines_FINAL.pdf <2015年12月>

²⁸⁾ マラリア予防専門家会議 編, *日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン*, 2005

²⁹⁾ マラロン小児用配合錠の販売数約 3800 万錠から、体重 21～30kg の小児に 1 日 2 錠を 1 年間に 1 回の旅行につき 3 週間使用したと仮定した場合の例数として算出された。

出典	マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠に関する記載の概要
Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition, 2014	合併症がなく、かつクロロキン耐性の熱帯熱マラリア及び三日熱マラリアに対し、以下の用法・用量にて投与する。 【成人】 成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）4錠を1日1回3日間経口投与する。 【小児】 1日1回3日間経口投与する。体重に応じて用量を調節する。 5～8kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）2錠/日 9～10kg：小児用配合錠 3錠/日 11～20kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠/日 21～30kg：成人用配合錠 2錠/日 31～40kg：成人用配合錠 3錠/日 >40kg：成人用配合錠 4錠/日
Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 20th edition, 2014	クロロキン耐性の熱帯熱マラリア又は三日熱マラリアに対して、以下を24時間毎に3日間経口投与。 【小児】 5～8kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）2錠/日 9～10kg：小児用配合錠 3錠/日 11～20kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠/日 21～30kg：成人用配合錠 2錠/日 31～40kg：成人用配合錠 3錠/日 >40kg：成人用配合錠 4錠/日

下線部：本申請の対象である体重5kg以上11kg未満の小児に関する記載

表 11 国内外の診療ガイドライン及び成書におけるマラリア予防に関する記載

出典	マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠に関する記載の概要
国内	
マラリア予防専門家会議 編, 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, 2005	クロロキン耐性マラリア流行地域に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。 【成人】 アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg 配合錠 1錠を1日1回投与する。 【小児】 アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg 配合錠を1日1回投与する。 11～20kg：1錠 21～30kg：2錠 31～40kg：3錠 40kg以上：4錠
海外	
WHO, International travel and health, 2015, http://www.who.int/ith/2015-ith-chapter7.pdf?ua=1 <2015年12月>	クロロキン耐性又はメフロキン耐性熱帯熱マラリア流行地域に渡航の際、流行地に入る1日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。 11～20kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）1錠/日 21～30kg：小児用配合錠 2錠/日 31～40kg：小児用配合錠 3錠/日 >40kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠/日
英国公衆衛生庁 編, Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2014, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/461295/2015.09.16_ACMP_guidelines_FINAL.pdf <2015年12月>	クロロキン耐性又はメフロキン耐性熱帯熱マラリア流行地域に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。 【成人及び40kg以上の小児】 アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg 配合錠 1錠を1日1回投与する。 【40kg未満の小児】 アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg 配合錠を1日1回投与する。 5～7.9kg：1/2錠 8～9.9kg：3/4錠 10～19.9kg：1錠 20～29.9kg：2錠 30～39.9kg：3錠

出典	マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠に関する記載の概要
<p>米国疾病対策センター 編, <i>CDC Health Information for International Travel 2016</i>, 2015, http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria < 2015年12月></p>	<p>マラリア流行地に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。</p> <p>【成人】 成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠を1日1回経口投与する。</p> <p>【小児】 1日1回3日間経口投与する。 5～8kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）1/2錠/日 >8～10kg：小児用配合錠 3/4錠/日 <u>>10～20kg：小児用配合錠 1錠/日</u> <u>>20～30kg：小児用配合錠 2錠/日</u> <u>>30～40kg：小児用配合錠 3錠/日</u></p>
<p><i>Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition</i>, 2014</p>	<p>クロロキン耐性又はメフロキン耐性熱帯熱マラリア流行地域に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。</p> <p>【成人】 成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠を1日1回経口投与する。</p> <p>【小児】 1日1回3日間経口投与する。体重に応じて用量を調節する。 5～8kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）1/2錠 9～10kg：小児用配合錠 3/4錠 <u>11～20kg：小児用配合錠 1錠</u> <u>21～30kg：小児用配合錠 2錠</u> <u>31～40kg：小児用配合錠 3錠</u> >40kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠</p>
<p><i>Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition</i>, 2015</p>	<p>クロロキン耐性又はメフロキン耐性熱帯熱マラリア流行地域に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下の用法・用量にて投与する。</p> <p>【成人】 成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠を1日1回経口投与する。</p> <p>【小児】 1日1回3日間経口投与する。体重に応じて用量を調節する。 5～8kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）1/2錠 >8～10kg：小児用配合錠 3/4錠 <u>≥10～20kg：小児用配合錠 1錠</u> <u>≥20～30kg：小児用配合錠 2錠</u> <u>≥30～40kg：小児用配合錠 3錠</u> >40kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠</p>
<p><i>Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 20th edition</i>, 2014</p>	<p>クロロキン耐性の熱帯熱マラリア又は三日熱マラリアの流行地域に渡航の際、流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日後まで、以下を24時間毎に経口投与する。</p> <p>【小児】 <u>11～20kg：小児用配合錠（アトバコン 62.5mg/プログアニル塩酸塩 25mg）1錠/日</u> <u>21～30kg：小児用配合錠 2錠/日</u> <u>31～40kg：小児用配合錠 3錠/日</u> >40kg：成人用配合錠（アトバコン 250mg/プログアニル塩酸塩 100mg）1錠/日</p>

下線部：本申請の対象である体重11kg以上40kg以下の小児に関する記載

機構は、以下のように考える。

マラリア流行地域への小児帯同の可能性は完全には否定できず、少数例であるものの、マラリアに対する免疫を獲得していない小児がマラリアに感染すると、重症化する可能性や死亡のリスクが高く、マラリア感染による死亡例のほとんどは小児であると報告されていること、国内外の診療ガイドライン及び成書において、小児のマラリア治療及び予防に対して、マラロン配合錠又はマラロン小児用配合錠の使用が推奨されていること、並びに本邦で体重11kg未満の小児のマラリア治療

及び体重 40kg 以下の小児のマラリア予防に使用可能な薬剤が承認されていないことを踏まえると、マラロン小児用配合錠は、これらの小児に対して使用可能な薬剤となる。

(2) 有効性について

1) 体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療に対する有効性

機構は、体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療に対するマラロン小児用配合錠の有効性について、以下のように考える。

① 熱帯熱マラリア

Semi-immune の体重 5kg 以上 11kg 未満の合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児患者を対象とした MAL30013 試験における治験薬投与開始 29 日目の治癒率は 94.6% (87/92 例) であり、マラロン配合錠の初回承認申請時に提出された外国人熱帯熱マラリアの成人患者及び体重 11kg 以上の小児患者における治癒率³⁰⁾ (成人 98.4~100%及び小児 93.8~100%)³¹⁾ と比較して同程度であることを確認した。

Non-immune の熱帯熱マラリア小児患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、成人では Non-immune の熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験における治癒率は 100%であり、Semi-immune の患者と同様の治癒率が示されている³¹⁾。なお、海外において熱帯熱マラリアに感染した Non-immune の小児患者 1 例 (1 歳、体重 8.8kg、国籍不明) に対し、マラロン配合錠 3/4 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 187.5/75mg) QD 3 日間投与され、治癒が認められたことが報告されている³²⁾。

② 非熱帯熱マラリア

非熱帯熱マラリア小児患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

成人においては、臨床試験においてマラロン配合錠の三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリアの赤血球ステージにおける抗マラリア効果が確認されており^{33, 34)}、休眠体 (ヒプノゾイト) を除き非熱帯熱マラリアに対するマラロン配合錠の有効性が確認されている³¹⁾。なお、卵形マラリアに感染した日本人小児患者 1 例 (14 歳、体重不明) に対し、マラロン配合錠が 3 日間投与され、治癒が認められたことが報告されている³²⁾。

以上、小児のマラリア患者における有効性に関する情報は限定的であるが、以下の点より、5kg 以上 11kg 未満のマラリア小児患者に対してもマラロン小児用配合錠の有効性は期待できると判断した。ただし、成人と同様に、非熱帯熱マラリアの休眠体 (ヒプノゾイト) に対しては、有効性が期待できない旨を添付文書において注意喚起する必要がある。

³⁰⁾ WHO のマラリア治療判定基準 (*WHO Tech Rep Ser*, 529: 30-35, 1973) に基づき、治験薬投与開始から 7 日以内に血液から原虫が消失し、評価観察期間中に再燃のない被験者の割合とされた。MAL30013 試験における主要評価項目とは定義が異なるが、MAL30013 試験において、上記の定義に従った場合の治癒率は 94.6% (87/92 例) であった。

³¹⁾ マラロン配合錠 審査報告書 (平成24年11月20日)

³²⁾ Kimura M et al, *Parasitol Int*, 61: 466-469, 2012

³³⁾ 三日熱マラリア患者を対象とした海外第II相試験 (Looareesuwan S et al, *Am. J Trop Med Hyg*, 54: 62-66, 1996) において、投与 14 日後の治癒率は 100% (19/19 例) であったが、投与 19~28 日目に 13 例に再発が認められた。その要因として、申請者は肝細胞内でヒプノゾイトとして持続感染している三日熱マラリア原虫が再活性化した可能性が高いと考察している [マラロン配合錠 審査報告書 (平成 24 年 11 月 20 日)]。

³⁴⁾ Radloff PD et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 90: 682, 1996

- 成人において臨床試験成績等で有効性が示されていること
- 日本人成人と外国人成人のアトバコン、プログアニル及びシクログアニル（プログアニルの活性代謝物）の血漿中薬物動態に大きな差異は認められないことが確認されており³¹⁾、PPK 解析結果を用いて算出されたアトバコン及びプログアニルの予測される血漿中暴露は、小児と成人で臨床的に問題となる差異はないと考えること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞PPK 解析」の項参照）
- アトバコン及びプログアニルは、DNA 合成レベルが低い非熱帯熱マラリア原虫の休眠体（ヒプノゾイト）に対する抗マラリア活性は期待できないものの、マラリア原虫が分裂増殖する赤血球ステージ及び一次肝臓内ステージのスポロゾイトに対して抗マラリア活性を示すことから³¹⁾、熱帯熱マラリア及び非熱帯熱マラリアの急性期に有効性が期待できると考えること
- 国内外の診療ガイドライン及び成書においても、マラリア小児患者に対するマラロン小児用配合錠の投与が推奨されていること（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2) 体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対する有効性

機構は、体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対するマラロン小児用配合錠の有効性について、以下のように考える。

① 熱帯熱マラリア

Semi-immune の外国人健康小児（4～16 歳、体重 11kg 以上）を対象とした MALB3003 試験における予防成功率³⁵⁾は、本剤群 91.9%（114/124 例）、プラセボ群 77.9%（109/140 例）、群間差 [95% 信頼区間] 31 [13, 68] %³¹⁾、また、Semi-immune の外国人健康小児（4～16 歳、体重 11kg 以上 40kg 以下）を対象とした MAL30015 試験における予防成功率は、本剤群 90.3%（149/165 例）、プラセボ群 68.5%（113/165 例）、群間差 [95% 信頼区間] 21.8 [13.4, 30.2] %であり、いずれの試験においても、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が示された（MALB3003 試験：p=0.002、MAL30015 試験：p<0.001、いずれも体重を層とした Mantel-Haenszel 検定）。また、いずれの試験でも体重別 [11～20kg、21～30kg、31～40kg（MALB3003 試験のみ 40kg 超）] の予防成功率に大きな差異は認められなかった（MALB3003 試験 88～96%、MAL30015 試験 89～91%）。

Non-immune の外国人健康小児（3 歳以上、体重 11kg 以上 50kg 以下）を対象とした MAL30012 試験及び MAL30010 試験³⁶⁾（マラロン配合錠の初回承認申請時に提出済み）において、マラリア流行地退去後 60 日間にマラリアと診断された被験者は、本剤群及び対照群のいずれでも認められなかった。なお、これらの試験の有効性解析対象集団において、本剤群でスポロゾイト周囲タンパク抗体³⁷⁾陽性が確認された被験者は MAL30012 試験で 1 例、MAL30010 試験で 3 例であった。

成人においては、Semi-immune の外国人健康成人を対象とした臨床試験 2 試験における熱帯熱マ

³⁵⁾ 予防成功率の定義は「＜提出された資料の概略＞(2) マラリアの予防に対する海外臨床試験、2) 第IV相試験」の項参照。

³⁶⁾ 外国人健康小児（3歳以上、体重11kg以上）及び成人を対象に、メフロキンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 [有効性解析対象集団における小児の例数：本剤群478例 (ITT 集団) 又は401例 (PPS)、メフロキン群473例 (ITT 集団) 又は422例 (PPS)]。本剤群の用法・用量は、アトバコン/プログアニル塩酸塩として62.5/25mg (体重：11～20kg)、125/50 mg (体重：>20～30kg)、187.5/75mg (体重：>30～40kg)、又は250/100 mg (体重：40kg 超) を1日1回、マラリア流行地に到着する1日又は2日前から流行地を去った後7日間まで投与することとされた。

³⁷⁾ マラリア原虫のスポロゾイト表面抗原タンパクに対する抗体

マラリアの予防成功率は本剤群 79%及び 75%並びにプラセボ群 40%及び 51%であった³¹⁾。また、Non-immune の外国人健康成人を対象とした臨床試験における熱帯熱マラリアの予防成功率は 69%であった³¹⁾。小児における予防成功率は、Semi-immune 及び Non-immune のいずれにおいても成人と比較して低くなかった。

② 非熱帯熱マラリア

体重 11kg 以上 40kg 以下の小児の非熱帯熱マラリア予防に関する臨床試験は実施されていないが、アトバコン/プログアニルは三日熱マラリア、卵形マラリア及び四日熱マラリアの赤血球内サイクルにおける抗マラリア活性が確認されていること³³⁾、成人においては三日熱マラリア流行地域においてアトバコン/プログアニル塩酸塩の予防効果が報告されており、一定の予防効果が期待できると考えられたことから³¹⁾、小児においても同様に、非熱帯熱マラリアに対するマラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠の予防効果は期待できる。

以上、小児のマラリア予防効果に関する情報は限定的であるが、以下の点より、小児におけるマラリアの予防に対して一定の有効性は期待できると判断した。

- 成人における臨床試験成績で有効性が示されていること
- 日本人成人と外国人成人のアトバコン、プログアニル及びシクログアニル（プログアニルの活性代謝物）の血漿中薬物動態に大きな差異は認められないことが確認されており³¹⁾、PPK 解析結果を用いて算出されたアトバコン及びプログアニルの予測される血漿中暴露は、小児と成人で臨床的に問題となる差異はないと考えること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞PPK 解析」の項参照）
- アトバコン及びプログアニルは、マラリア原虫が分裂増殖する赤血球ステージ及び一次肝臓内ステージのスポロゾイトに対して抗マラリア活性を示すことから³¹⁾、熱帯熱マラリア及び非熱帯熱マラリアの急性期に有効性が期待できると考えること
- 国内外の診療ガイドライン及び成書においても、マラリア小児患者に対するマラロン小児用配合錠の投与が推奨されていること（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 安全性について

申請者は、体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療及び体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対するマラロン小児用配合錠投与時における安全性について、海外臨床試験成績及び国内外の製造販売後の安全性情報から以下のように説明している。

1) 海外臨床試験における安全性について

① 体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療に対する安全性

体重 5kg 以上 11kg 未満の合併症のない熱帯熱マラリア小児患者を対象とした MAL30013 試験における有害事象発現割合は 67% (67/100 例) であり、マラロン配合錠の初回承認申請時に提出した成人（12 歳以上の小児を含む）及び 3～12 歳の小児のマラリア患者における有害事象発現割合

(68.8%及び 60.9%)³¹⁾ と大きな差異は認められなかった。5%以上の発現が認められた有害事象は、咳嗽 26.0% (26/100 例)、下痢 21.0% (21/100 例)、嘔吐 10.0% (10/100 例)、発熱 9.0% (9/100 例)、鼻炎 6.0% (6/100 例)、食欲減退 5.0% (5/100 例) 及び便中寄生虫 5.0% (5/100 例) であり、このうち副作用¹⁹⁾ は咳嗽 1 例、下痢 6 例及び嘔吐 2 例であった。死亡は認められず、重篤な有害事象 (痙攣 1 例) 及び中止に至った有害事象 (嘔吐 2 例及び痙攣 1 例) のうち、中止に至った嘔吐 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されている。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められておらず、咳嗽、下痢及び嘔吐については既に現行のマラロン配合錠の添付文書において注意喚起していることから、引き続き同様の注意喚起を行う必要があると考える。

② 体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対する安全性

健康小児 (体重 11kg 以上) を対象とした MALB3003 試験、MAL30012 試験及び MAL30015 試験において、有害事象発現割合はそれぞれ MALB3003 試験：本剤群 63.2% (79/125 例)、プラセボ群 65.0% (91/140 例)³¹⁾、MAL30012 試験：本剤群 35.5% (39/110 例)、クロロキン/プログアニル塩酸塩群 36.9% (41/111 例) 及び MAL30015 試験：本剤群 44.2% (73/165 例)、プラセボ群 42.4% (70/165 例) であり、MALB3003 試験及び MAL30015 試験では有害事象発現割合は本剤群とプラセボ群と同様であり、認められた有害事象の発現割合及びその種類並びに副作用についても、大きな差異はなかった。MALB3003 試験、MAL30012 試験及び MAL30015 試験の本剤群において、死亡、重篤及び中止に至った有害事象は認められなかった。本剤群で認められた主な有害事象は頭痛、腹痛、発熱、下痢、悪心、嘔吐等であり、MALB3003 試験の頭痛、腹痛及び嘔吐を除き、多くの事象で因果関係は否定された。MALB3003 試験で認められた頭痛、腹痛及び嘔吐については、プラセボ群でも多く認められた事象であり、いずれの群でも多くの被験者で治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、投与期間別の有害事象の発現傾向等が顕著に異なる傾向は認められなかった。

また、MALB3003 試験及び MAL30015 試験における体重別の有害事象及び副作用¹⁹⁾ の発現状況は表 12 のとおりであった³⁸⁾。MAL30015 試験において、腹痛及び頭痛の発現割合は体重増加に伴い上昇する傾向が認められたものの、各体重間で有害事象及び副作用の発現割合とその種類に大きな差異は認められなかった。

³⁸⁾ 3～16歳の健康小児 (体重11kg 以上50kg 以下) を対象とした MAL30012試験では、体重別の安全性が集計されていない。

表 12 いずれかの部分集団で 5%以上に認められた体重別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

MALB3003 試験								
事象名	11～20kg (37 例)		21～30kg (36 例)		31～40kg (26 例)		40kg 超 (26 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	26 (70.3)	16 (43.2)	23 (63.9)	16 (44.4)	14 (53.8)	8 (30.8)	16 (61.5)	12 (46.2)
腹痛	14 (37.8)	13 (35.1)	14 (38.9)	13 (36.1)	6 (23.1)	6 (23.1)	9 (34.6)	7 (26.9)
嘔吐	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (8.3)	3 (8.3)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)
発熱	3 (8.1)	0	2 (5.6)	0	0	0	2 (7.7)	0
インフルエンザ	3 (8.1)	0	6 (16.7)	0	3 (11.5)	0	3 (11.5)	0
頭痛	5 (13.5)	3 (8.1)	7 (19.4)	4 (11.1)	4 (15.4)	3 (11.5)	10 (38.5)	7 (26.9)
咳嗽	4 (10.8)	0	3 (8.3)	0	3 (11.5)	0	1 (3.8)	0
その他の有害事象 ^{a)}	4 (10.8)	0	0	0	2 (7.7)	0	1 (3.8)	0
MAL30015 試験								
事象名	11～20kg (55 例)		21～30kg (55 例)		31～40kg (55 例)			
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用		
全体	24 (43.6)	0	24 (43.6)	1 (1.8)	25 (45.5)	0		
頭痛	2 (3.6)	0	9 (16.4)	0	11 (20.0)	0		
発熱	3 (5.5)	0	3 (5.5)	0	3 (5.5)	0		
咳嗽	9 (16.4)	0	2 (3.6)	0	5 (9.1)	0		
腹痛	3 (5.5)	0	8 (14.5)	0	11 (20.0)	0		
下痢	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)	0		
嘔吐	4 (7.3)	0	3 (5.5)	0	2 (3.6)	0		
蠕虫感染	3 (5.5)	0	0	0	1 (1.8)	0		

例数 (%)

a) 「Non-grouped AEs」と集計された事象

以上より、体重 11kg 以上の小児に対するマラリア予防におけるマラロン小児用配合錠の安全性に特段の懸念は認められていないと考えられるが、マラロン配合錠と同様の注意喚起は必要であると考えられる。

2) 国内外における製造販売後の安全性情報について

海外においては、英国承認時（1996 年 10 月）から 2015 年 6 月までに、延べ約 63 万人の小児に対してマラロン小児用配合錠が使用されたものと推定されている³⁹⁾。

2015 年 9 月 30 日までに、申請者が海外臨床試験及び製造販売後の報告より入手した有害事象の報告のうち、マラロン小児用配合錠を使用した小児（15 歳未満）において 2 件以上に報告された、マラロン小児用配合錠との因果関係が否定できない重篤な有害事象⁴⁰⁾は、治療投与では、治療不成功及び低血糖症各 2 件であり、予防投与では、頭痛及びマラリア各 3 件、偶発的過量投与及び痙攣発作各 2 件であったが、最新の定期安全性情報（PBRER/EU PSUR⁴¹⁾）においても、マラロン小児用配合錠の安全性プロファイルに特段の懸念は認められないと判断しており、現時点で追加の注意喚起は必要ないと判断した。

本邦においては、マラロン配合錠の国内使用成績調査（2013 年 2 月～実施中）において、体重 20kg（5 歳）及び体重 27kg（9 歳）の小児に対し、予防目的でマラロン配合錠がそれぞれ 1/4 錠及び 1/2 錠 QD 18 日間投与されており、これらの小児において副作用及びマラリアの発症は認められなかった。また、1999～2004 年に合併症のない熱帯熱マラリア小児患者 3 例（体重 12.5kg、15.7kg

³⁹⁾ マラロン小児用配合錠の販売数約 3800 万錠から、体重 21～30kg の小児に 1 日 2 錠を 1 年間に 1 回の旅行につき 3 週間使用したと仮定した場合の例数として算出された。

⁴⁰⁾ 対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない患者等からの報告は除く）並びに対象期間内に海外の臨床試験及び製造販売後の報告から入手したマラロン小児用配合錠との関連が否定できない全ての重篤な有害事象を含む。

⁴¹⁾ Periodic Benefit Risk Evaluation Report/EU Periodic Safety Update Report（2013 年 11 月 1 日～2014 年 10 月 31 日）。なお、申請者は、2015 年 10 月 20 日時点で、同 Report のデータ固定日以降も重要な安全性の情報は確認されていないと説明している。

及び 19.0kg) に対し、マラロン配合錠 1 錠が QD 3 日間投与された報告⁴²⁾、並びに 2005～2009 年に熱帯熱マラリア小児患者 2 例 (体重 8.8kg 及び 13kg) 及び卵形マラリア日本人小児患者 1 例 (体重不明) に対し、マラロン配合錠 3/4 錠又は 1 錠がそれぞれ QD 3 日間投与された報告³²⁾ があり、いずれの患者においても有害事象は認められていない。

以上の海外臨床試験及び国内外の製造販売後の安全性情報より、小児 (治療: 体重 5kg 以上 11kg 未満、予防: 体重 11kg 以上 40kg 以下) におけるマラロン小児用配合錠の安全性は管理可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

小児 (治療: 体重 5kg 以上 11kg 未満、予防: 体重 11kg 以上 40kg 以下) におけるマラロン小児用配合錠投与時の安全性について、海外臨床試験成績及び国内外における製造販売後の小児における安全性情報から、成人におけるマラロン配合錠で認められる安全性プロファイルと大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。WHO ガイドライン⁴³⁾ では、一般的にマラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠の忍容性は良好であること、成人と小児で副作用は類似していること、並びに最もよく報告される有害事象は、頭痛、咳嗽及び胃腸障害 (腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等) であることが記載されており、海外臨床試験で認められた安全性プロファイルはこれらの報告とも大きな差異はない。

以上より、小児 (治療: 体重 5kg 以上 11kg 未満、予防: 体重 11kg 以上 40kg 以下) におけるマラロン小児用配合錠の安全性は管理可能であるとする申請者の説明は、現行のマラロン配合錠と同様の注意喚起を行い、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適切に投与されることを前提として、受入れ可能である。

なお、日本人小児 (治療: 体重 5kg 以上 11kg 未満、予防: 体重 11kg 以上 40kg 以下) に対するマラロン小児用配合錠の投与経験はないことから、製造販売後調査において小児における安全性情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(4) 効能・効果について

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討を踏まえ、マラロン小児用配合錠の効能・効果について、マラロン配合錠の既承認効能・効果と同様に「マラリア」とすることは可能と判断した。

ただし、アトバコン/プログアニルは、休眠体 (ヒプノゾイト) に対する有効性は期待できないことから、現行のマラロン配合錠の添付文書と同様、マラリア原虫のヒプノゾイトを形成する三日熱マラリア及び卵形マラリアにおいては、ヒプノゾイトに対し活性を示す薬剤による治療を考慮する必要がある旨を、注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

⁴²⁾ Hitani A et al, *J Infect Chemother*; 12: 277-282, 2006

⁴³⁾ WHO, *Guidelines for the treatment of malaria* 3rd edition, 2015

(5) 用法・用量について

1) 申請用法・用量について

申請者は、小児における体重別の用量について、以下のように説明している。

小児（治療：11kg 未満、予防：11kg 以上 40kg 以下）を対象としたマラリアの治療及び予防に関する海外臨床試験（MAL30013 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験等）の用量について、成人の用量（治療：アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg、予防：アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）に基づき、成人の体重を 50kg とした場合の体重あたりの投与量から、小児の体重別の用量を算出し、設定した。

上記の海外臨床試験（MAL30013 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験等）において、小児におけるマラロン小児用配合錠の急性熱帯熱マラリアの治療及び予防に関する有効性が示されたこと、小児において成人と同様の有効性が期待できると考えたこと、安全性も許容可能と考えたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、海外臨床試験の設定と同じ用量を、小児における用量として設定することは適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において、マラリアの治療及び予防に関して、一定の有効性が示されたこと、成人と同様の有効性が期待できると考えたこと、安全性も許容可能であったこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）、国内外の診療ガイドライン及び成書における記載状況（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）を踏まえると、小児における用法・用量を、申請用法・用量の内容のとおり、治療に対してはアトバコン/プログアニル塩酸塩として以下の用量＜体重 5～8kg：125mg/50mg、9～10kg：187.5mg/75mg＞を QD にて 3 日間経口投与、予防に対してはアトバコン/プログアニル塩酸塩として以下の用量＜体重 11～20kg：62.5mg/25mg、21～30kg：125mg/50mg、31～40kg：187.5mg/75mg、40kg 超：250mg/100mg＞を QD にてマラリア流行地到着 24 時間～48 時間前から流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間経口投与、と設定することは受入れ可能である。

また、マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠のいずれにも成人及び小児の用法・用量が申請用法・用量として設定されている。マラロン配合錠に対するマラロン小児用配合錠の生物学的同等性は示されておらず、マラロン小児用配合錠を成人及び体重 11kg 以上の小児におけるマラリア治療、並びに成人及び体重 40kg 超の小児におけるマラリア予防に使用された臨床試験成績も得られていないが、以下の理由等から、マラロン配合錠に対するマラロン小児用配合錠の生物学的同等性が示されなかったことを添付文書等で情報提供すること、及び投与対象に対する用量に対応する適切な錠数を投与することが徹底されることを前提として、マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠のいずれにも成人及び小児の用法・用量を同様に記載することは適切であると判断した。

- 国内のマラリア発症例は 2007～2009 年で約 50 例/年と極めて少数であり⁴⁴⁾、かつ重篤な疾患であること
- マラリアの治療は、原則として、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師の下、入院管理

⁴⁴⁾ 国立感染症研究所 編、感染症週報 2010 年 第 38 週、<http://idsc.nih.gov.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-38.pdf><2015 年 12 月>

により行われていること

- マラリアの予防についても、治療時と同様、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適切に使用することとされていること

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

2) 低体重の小児における投与方法について

申請者は、低体重の小児における投与方法について、以下のように説明している。

体重 5kg 以上 11kg 未満の外国人熱帯熱マラリア小児患者を対象とした MAL30013 試験においては、マラロン小児用配合錠は粉砕し、コンデンスミルクと混合して投与することと設定されており、医療現場においても服用前にマラロン小児用配合錠の粉砕が必要となる可能性は否定できないと考える。しかしながら、マラロン小児用配合錠は粉砕せずに服用することを前提として開発された製剤であり、粉砕時の安定性等の情報も得られていないことから、粉砕して投与することは推奨できない。医療関係者、患者の家族等から、マラロン小児用配合錠を錠剤のまま服用困難な小児に対する服用方法について問合せを受けた際には、参考として臨床試験での投与方法について情報提供することを予定している。

機構は、以下のように考える。

医療現場において、マラロン小児用配合錠を錠剤のまま服用することが困難な小児もいることが想定されるため、そうした小児が服用しやすい、ドライシロップ等の適切な剤形が必要であるが、アトバコン/プログアニル塩酸塩について、国内外でそうした製剤の開発は行われていない。しかしながら、マラロン小児用配合錠が小児のマラリア治療及び予防に対して使用可能となることによる保健衛生上のベネフィットを踏まえると、新たな製剤開発が行われるまで、これらの小児に対しアトバコン/プログアニル塩酸塩が使用できない状況を継続させることは望ましくない。したがって、マラロン小児用配合錠を錠剤のまま服用困難な小児に対しては、臨床試験における投与方法について情報提供が行われた上で、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師の下、マラロン小児用配合錠を使用することは、やむを得ないと判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、マラロン小児用配合錠の製造販売後調査について、以下のように計画している。

< 特定使用成績調査 >

- 目的：マラロン小児用配合錠の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
- 目標例数：

治療：調査実施施設における投与症例（全例）

予防：30 例

【設定根拠】

治療：2006～2014 年前半期までに本邦で報告された 0～9 歳のマラリア患者数は 11 例であり⁴⁵⁾、

⁴⁵⁾ 国立感染症研究所 編, *IASR*, 35: 224-226, 2014

マラロン小児用配合錠の投与対象となる 5～11kg のマラリア患者数はさらに限定されたものになると予想されることから、目標例数を設定することは困難である。ただし、調査実施施設においては、投与対象となる全例について、可能な限り情報収集することを前提とし、「調査実施施設における投与症例（全例）」と設定した。

予防：調査実施予定施設において想定される年間処方例数は 5～10 例程度であることから、組入れ可能な例数として、目標例数 30 例と設定した。

- 観察期間：

治療：治療期間（投与開始日～3 日目）及び追跡観察期間（投与終了後、投与開始日より 21 日目まで）

予防：予防期間（投与開始日～投与終了日）及び追跡観察期間（投与終了後、投与開始日より 3 カ月目まで）

- 調査期間：3 年 8 カ月

機構は、以下のように考える。

臨床試験において日本人小児に対するマラロン小児用配合錠の有効性及び安全性の情報は得られていないことから、製造販売後において、マラロン小児用配合錠の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集を行う必要がある。また、マラロン配合錠の製造販売後調査と同様に、以下の点についても情報収集を行い、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

- マラリア治療における患者の転帰（再発・再燃、重症化等の有無）及び予防効果
- 予防投与後発症例の渡航国、発症例のマラリアの種類及び耐性の有無について
- 肝機能障害及び腎機能障害の症例における安全性及び有効性について

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、マラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠の、小児のマラリア治療及び予防に対する有効性が認められ、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、日本人小児におけるマラリア治療及び予防の有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① マラロン配合錠 ② マラロン小児用配合錠
[一 般 名]	アトバコン/プログアニル塩酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において、専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。なお、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断（「審査報告 (1)」、II. 3. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）は、専門委員から支持された。また、以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査の予防投与における目標例数は 30 例と設定されているが、マラロン小児用配合錠のマラリア予防における有効性及び安全性について、十分な検討ができないものと考えるところから、より多くの目標例数を設定すべきと考える。

機構は、製造販売後調査の予防投与における目標例数について、以下のように考える。

本邦におけるマラリア予防ガイドラインにおいてマラリア流行地域への小児の帯同は避けるべきと記載されており⁴⁶⁾、申請者による調査の結果、マラロン小児用配合錠の予防目的の処方が見込まれる医療機関において想定される年間処方例数は 5～10 例程度であると説明されていること（「審査報告 (1)」、II. 3. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）を踏まえると、製造販売後調査の調査期間（3 年 8 カ月）における目標例数を 30 例と設定することは、実施可能性の観点からやむを得ないと考える。

ただし、臨床試験において日本人小児に対するマラロン小児用配合錠の有効性及び安全性は評価されていないことから、専門委員からの意見も踏まえ、調査期間満了より早期に目標例数が登録さ

⁴⁶⁾ マラリア予防専門家会議 編、日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン、2005

れた場合には、調査期間満了となるまでより多くの症例について情報収集できるよう努めることが望ましいと考えることから、収集した30例の調査結果を踏まえて、それ以降の調査継続の可否等について機構と協議する必要がある。また、調査対象者は健康小児であり、渡航先からの帰国後に調査実施施設へ再来院する割合は高くないと想定されることから、調査対象者及びその保護者には帰国後の再来院を促すとともに、可能な限り多くの調査票を回収するための方策を検討する必要がある。

機構は、専門委員からの意見も踏まえ、マラロン小児用配合錠の製造販売後調査においては、マラロン配合錠の製造販売後調査と同様に、以下の点について情報収集することが適切であり、得られた情報については、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

- ・ マラリア治療における患者の転帰（再発・再燃、重症化等の有無）及び予防効果
- ・ 予防投与後の発症例について、その渡航国、発症例のマラリアの種類及び耐性の有無について
- ・ 肝機能障害又は腎機能障害を有する症例における安全性及び有効性について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求め、申請者が適切に対応したことを確認した。

機構は、上記の検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表13に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表14に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。また、新たに実施される特定使用成績調査計画の骨子（案）は表15のとおり提出された。

表13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ アナフィラキシー ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 ・ 重度の腎障害のある患者への使用 ・ テトラサイクリン及びメトロプラミドとの相互作用 ・ リファンピシン及びリファブチンとの相互作用 ・ 重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞 ・ 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）との相互作用 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ マラロン配合錠の使用実態下における有効性 ・ マラロン小児用配合錠の使用実態下における有効性 		

表14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ マラロン配合錠使用成績調査 ・ マラロン小児用配合錠特定使用成績調査 	なし

表 15 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	マラロン小児用配合錠の使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	マラリアの治療又は予防のために、マラロン小児用配合錠を初めて使用した以下の小児 治療：体重 11kg 未満の小児 予防：体重 40kg 以下の小児
調査期間（観察期間）	3 年 8 カ月 （治療：投与開始日より 21 日目まで） （予防：投与開始日より 3 カ月目まで）
予定症例数	治療：調査実施施設における投与症例（全例） 予防：30 例
主な調査項目	治療投与における患者の転帰（再発・再燃、重症化等の有無）、予防効果、予防投与後発症例の渡航国、マラリア発症例のマラリアの種類及び耐性の有無、肝機能障害及び腎機能障害の症例における安全性及び有効性等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成 32 年 12 月 24 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] マラリア

（変更なし）

[用法・用量] 治療：

成人

通常、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、食後に経口投与する。

小児

通常、小児には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、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する。

小児

通常、小児には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

(取消し線部削除)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。