審議結果報告書

平成 24 年 11 月 30 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］マラロン配合錠
［一　般　名］アトバコン/プログアニル塩酸塩
［申　請　者］グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］平成24年3月30日

［審 議 結 果］
平成 24 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体はプログアニル塩酸塩が毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

# 審査報告書

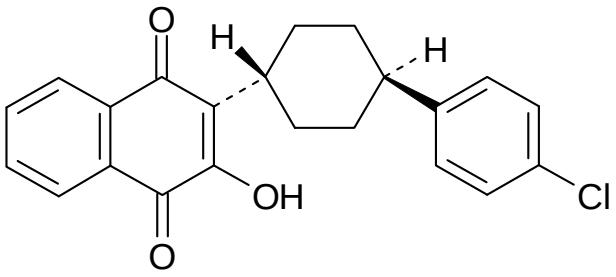
平成 24 年 11 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

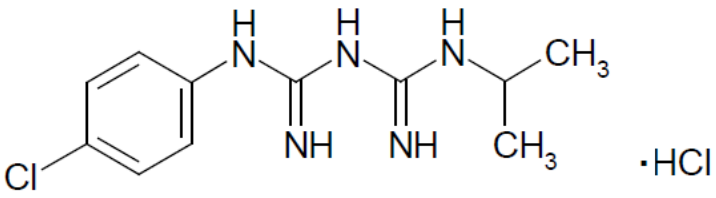
［販　売　名］　マラロン配合錠
［一　般　名］　アトバコン/プログアニル塩酸塩
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 3 月 30 日
［剤形・含量］　1 錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する錠剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
［化 学 構 造］

＜アトバコン＞




分子式： $C_{22}H_{19}ClO_3$
分子量： 366.84
化学名：
（日 本 名） 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
（英　　名） 2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4- naphthoquinone

＜プログアニル塩酸塩＞



分子式：$C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$

分子量： 290.19

化学名：

（日 本 名） 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

（英　　名） 1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)biguanide monohydrochloride

［特 記 事 項］　優先審査（平成 24 年 5 月 16 日付薬食審査発 0516 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

［審査担当部］　新薬審査第四部

# 審査結果

平成 24 年 11 月 20 日

［販　売　名］　マラロン配合錠
［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 24 年 3 月 30 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤のマラリアの治療及び予防に対する有効性は示され、認められた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、日本人におけるマラリア治療及び予防における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ことが必要と考える。

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、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
［用法・用量］　治療：
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。
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）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。
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：
通常、成人及び体重 40kg を超える小児には 1 日 1 回 1 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。

**審査報告（1）**

平成 24 年 10 月 24 日

**Ⅰ．申請品目**

［販　売　名］　マラロン配合錠
［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 24 年 3 月 30 日
［剤形・含量］　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
［申請時効能・効果］　マラリアの治療及び予防
［申請時用法・用量］　治療：
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）を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。
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：
通常、成人には 1 日 1 回 1 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。

**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。

**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**

マラリアの病原体は原虫（*Plasmodium* 属）であり、熱帯熱マラリア原虫［*Plasmodium falciparum*（*P. falciparum*）］、三日熱マラリア原虫［*Plasmodium vivax*（*P. vivax*）］、四日熱マラリア原虫［*Plasmodium malariae*（*P. malariae*）］及び卵形マラリア原虫［*Plasmodium ovale*（*P. ovale*）］がヒトに感染する。マラリア原虫の感染は、夜間吸血性のハマダラカのメスによって媒介される。蚊の刺咬によりスポロゾイトとして体内に入ったマラリア原虫は、血中から速やかに肝細胞内に侵入し、通常、1～3 週間かけて数千個に分裂・増殖してからメロゾイト（分裂小体）として血中に放出される（一次肝臓内ステージ）。血中に放出されたメロゾイトは赤血球内に侵入し、トロフォゾイト（輪状体、栄養体）を経てスカイゾント（分裂体）に成熟し、新たなメロゾイトを放出する。放出されたメロゾイトは新たな赤血球に侵入し、上記の過程を繰り返し（赤血球内サイクル）、感染が持続する。一次肝臓内ステージでは無症状であるが、赤血球内サイクルにおいてマラリアの臨床症状が現れる[1),2),3),4),5)]。

1) 大友弘士 他, *診断と治療*, 98: 1345-1353, 2010
2) 木村幹男 他, *臨床と微生物*, 35: 677-684, 2008

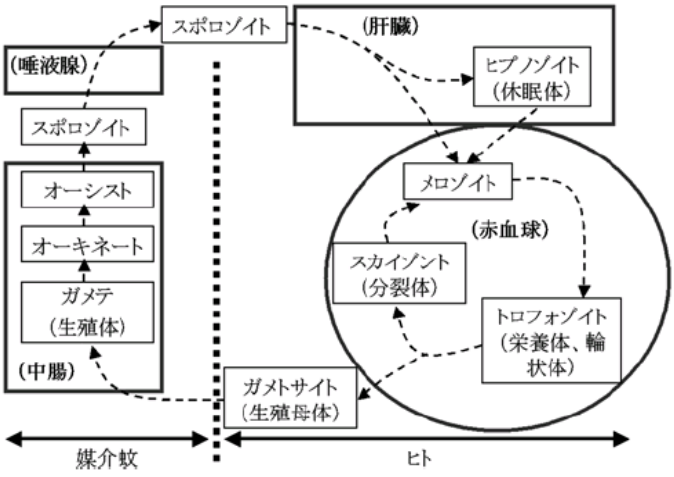



**図　マラリア原虫の生活環（点線より左が媒介蚊、右がヒトの体内動態）**

マラリアの特徴的な臨床症状は高熱で、スカイゾントを有する赤血球が多数破裂する時に生じる。通常、すべてのマラリアで発病当初は発熱が連日認められるが、熱帯熱マラリア以外のマラリア（非熱帯熱マラリア）では数日間経過すると、三日熱マラリア及び卵形マラリアでは 48 時間、四日熱マラリアでは 72 時間ごとに熱発作を繰り返す。一方で、熱帯熱マラリアは、発熱が連日続き、頭痛、倦怠感、筋肉痛及び関節痛等が生じ、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢及び腹痛）及び呼吸器症状（乾性咳嗽）が認められることもある[2),4),6)]。

非熱帯熱マラリア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 日間無治療又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、電解質異常及び代謝性アシドーシス等の重篤な症状や合併症を呈し、最終的に死に至ることがある[7)]。

マラロン配合錠（以下、本剤）は、本邦でニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制薬として承認されているアトバコン[8)]と、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の配合錠である。アトバコンは、ミトコンドリア内のチトクローム *bc1* における電子伝達系を阻害することにより抗マラリア作用を示し、プログアニル塩酸塩は活性代謝物のシクログアニルに変換された後、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、マラリア原虫の DNA 合成に必要なテトラヒドロ葉酸補因子を欠乏させることで、マラリア原虫の増殖を抑制するとされている。

本剤は、作用機序が他の抗マラリア薬[9)]とは異なるため、他の抗マラリア薬に対し耐性を獲得したマラリア原虫に対しても有用な薬剤とされている[10)]。また、他の抗マラリア薬のほとんどは赤血球内サイクルにのみ作用し、一次肝臓内ステージ及び休眠体（ヒプノゾイト）には作用しないとされている。本剤は、休眠体（ヒプノゾイト）には作用しないものの、赤血球内サイクル及び一次肝臓内ステージのスポロゾイトに作用することから、他の抗マラリア薬ではマラリア流行地から帰国後 4 週間の服用が必要

---

3) 西浦博, *日本熱帯生態学会ニューズレター*, 64: 1-8, 2006
4) 水野泰孝, *Modern Physician*, 25: 584-589, 2005
5) 美田敏宏 他, *実験医学*, 26: 1777-1783, 2008
6) 「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班, *寄生虫症薬物治療の手引き*, 2010 http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/modules/tinyd3/content/malariatebiki7.0.pdf<2012 年 10 月>
7) 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 http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/modules/tinyd3/content/complete.pdf<2012 年 10 月>
8) 平成 24 年 1 月 18 日に「サムチレール内用懸濁液 15%」として承認されている。
9) 現在、本邦においては、マラリア治療薬としてキニーネ及びメフロキン、マラリア予防薬としてメフロキンが承認されている。
10) 山田治美 他, *熱帯*, 33:141-149, 2000

とされるのに対し、本剤では帰国後 7 日間の服用で予防効果が得られるとされている。

本剤は、Glaxo Wellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）によりマラリアに対する治療薬として開発され、1996 年 10 月に英国で最初に承認を取得し、2012 年 9 月現在、英国、ドイツ、フランス、オーストラリア、カナダ及び米国を含む計 80 カ国以上でマラリアに対する治療及び予防薬として承認されている。

本邦においては、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）より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の「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」と評価され、「未承認薬･適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 号第 1 号）により本剤の開発要請がなされた。今般、既存の海外臨床試験データ及び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に基づき、「マラリアの治療及び予防」を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

### （1）原薬

#### 1）アトバコン

原薬アトバコンは「サムチレール内用懸濁液 15%」（平成 24 年 1 月 18 日承認）で用いられている原薬と同一であり、新たな試験成績は提出されていない。

#### 2）プログアニル塩酸塩

##### ① 特性

原薬プログアニル塩酸塩は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（プログアニル遊離塩基）、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬プログアニル塩酸塩は単一の結晶形であることが確認されている。

原薬プログアニル塩酸塩の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（$^{1}$H-及び $^{13}$C-NMR）により確認されている。

##### ② 製造方法

原薬プログアニル塩酸塩は[redacted]、[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[redacted]（[redacted]）[redacted]及び[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として[redacted]及び[redacted]（[redacted]）が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

##### ③ 原薬の管理

原薬プログアニル塩酸塩の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR スペクトル及び塩化物）、純度試験［酸又はアルカリ、類縁物質（液体クロマトグラフィー：HPLC）及び 4-クロロアニリン（HPLC）］、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

④ 原薬の安定性

原薬プログアニル塩酸塩の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬プログアニル塩酸塩は光に安定であった。

表　原薬プログアニル塩酸塩の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 30℃ | 65%RH | ポリエチレン袋 ＋ 高密度ポリエチレン製容器 | 60 カ月 |
| 加速試験 | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

以上より、原薬プログアニル塩酸塩の有効期間は、ポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレン製容器で室温保存するとき、60 カ月と設定された。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する配合錠である。製剤には、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、オパドライピンク [redacted]、マクロゴール 400 及びポリエチレングリコール 8000 が添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

製剤は、予備混合、造粒・乾燥、整粒・混合、打錠、皮膜、錠剤の保管、包装・表示・試験及び保管からなる工程により製造される。なお、[redacted]・[redacted]工程が重要工程と設定され、管理項目及び管理値が設定されている。また、[redacted]工程に工程内管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表　製剤の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 30℃ | 65%RH | PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム ＋ アルミニウム箔） | 60 カ月 |
| 加速試験 | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）で室温保存するとき 60 カ月と設定された。

## ＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬プログアニル塩酸塩及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

**（1）新添加剤について**

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるポリエチレングリコール 8000 が使用されている。

**＜規格及び試験方法について＞**

ポリエチレングリコール 8000 は、米国国民医薬品集適合品であり、規格及び試験方法は適切に設定されていることから、特段の問題はないと判断した。

**＜安定性について＞**

申請者は、ポリエチレングリコール 8000 の安定性について以下のように説明した。

製造元において成り行き条件下（15～27℃/35～60%RH）にて実施された安定性試験成績より最大 119 カ月（9.9 年間）安定であったことから、ICH Q1A ガイドラインに基づく長期保存試験条件（25℃/60%RH）下にて保存した場合であっても 3 年間以上の安定性を有すると考える。

機構は、成り行き条件下における安定性試験成績を踏まえた上で ICH Q1A ガイドラインに基づく長期保存試験条件下においても 3 年間以上安定であると考えた根拠について、ポリエチレングリコール 8000 の特性も踏まえた上で詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ポリエチレングリコールは、分子量 2000 以下で吸湿性であるものの、空気中及び溶液中において化学的に安定であるとされていること、50℃を超える高温下に長時間暴露した場合は酸化されることがあると報告されているものの[11)]、本剤に使用されるポリエチレングリコール 8000 は抗酸化剤[12)]を含有しているために 50℃を超える高温保存で懸念される酸化は起こりにくいと推察されることから、ICH Q1A ガイドラインの長期保存試験条件下では、ポリエチレングリコール 8000 は化学的に安定であると考えられる。以上の点、及び本剤に用いられたポリエチレングリコール 8000 を 15～27℃/35～60%RH の条件下において最大 9.9 年間保存した場合であっても、経時的な変化は認められなかったことより、成り行き条件下における安定性試験成績ではあるものの、本試験成績に基づき ICH Q1A ガイドラインの長期保存試験条件下においても 3 年間以上安定であると考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

**＜安全性について＞**

本剤に使用されているポリエチレングリコール 8000 の安全性について、今回の使用量において特段の問題はないと判断した。

以上より、機構は本製剤におけるポリエチレングリコール 8000 の使用において、特段の問題はないと判断した。

---

11) 日本医薬品添加剤協会訳編, *改訂医薬品添加物ハンドブック*, 2007

12) ジブチルヒドロキシトルエン 100ppm を含有する。

## 3. 非臨床に関する資料

### （ｉ）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、効力を裏付ける試験として、アトバコンとの併用薬を選択するための *in vitro* 試験、アトバコン/プログアニル塩酸塩の抗マラリア原虫活性を評価するための *in vivo* 試験及びマラロン配合錠（以下、本剤）投与後の熱帯熱マラリア患者の血液を用いたマラリア原虫の蚊への伝播について検討された試験成績が提出された。また、安全性薬理試験として、一般行動、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討するための一般薬理試験が実施された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) アトバコン/プログアニル塩酸塩の抗マラリア原虫活性

###### ① アトバコンとの併用薬の選択（参考 4.2.1.1.1）

アトバコン及び種々の抗マラリア薬[13)]の併用による抗マラリア原虫活性が、チェッカーボード法で検討された。アトバコン及び種々の併用薬は、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）で用いられた。熱帯熱マラリア原虫（*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 時間の培養後、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阻害率及び各濃度比での各薬剤の 50%阻害濃度（$IC_{50}$）を算出し、アトバコンと種々の薬剤との併用効果が検討された[14)]。結果は、下表のとおりであった。

**表　アトバコン及び種々の抗マラリア薬と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 [a)] | 相互作用 | I [a)] | 相互作用 | I [a)] | 相互作用 |
| プログアニル | +2.88<br>+2.43 | 相乗<br>相乗 | +2.56 | 相乗 | +2.56 | 相乗 |
| シクログアニル | +2.21 | 相乗 | +0.13<br>-0.73 | 軽度相乗<br>軽度拮抗 | +1.66 | 相乗 |
| クロロキン | -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 | - | - | - | - |
| シプロフロキサシン | -1.22 | 拮抗 | - | - | - | - |
| ノルフロキサシン | +1.02 | 相乗 | - | - | - | - |
| テトラサイクリン | +1.27 | 相乗 | +1.11 | 相乗 | +0.02<br>-0.08 | 相加<br>相加 |
| アーテスネート | -0.18 | 軽度拮抗 | - | - | - | - |
| PM443 | -1.28 | 拮抗 | - | - | - | - |
| アロプリノール | +1.14 | 相乗 | +0.43 | 軽度相乗 | - | - |
| ダプソン | -0.39 | 軽度拮抗 | - | - | - | - |
| スルファメトキサゾール | +2.75 | 相乗 | - | - | - | - |
| PS-15 | +1.77<br>+0.65<br>+1.97 | 相乗<br>軽度相乗<br>相乗 | -0.74 | 軽度拮抗 | - | - |

13) 1990 年代初頭に上市又は開発中であった種々の抗マラリア薬が選択された。

14) 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によって判定された［（I>0：相乗作用、I=0：相加作用、I<0：拮抗作用）］。

$Y_i = I - [Xi / (Xi + e^I \times (1 - Xi))]$

$Y_i$：併用薬存在下でのアトバコンの $IC_{50}$、$X_i$：アトバコン存在下での併用薬の $IC_{50}$、I：相互作用パラメータ

| 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 [a)] | 相互作用 | I [a)] | 相互作用 | I [a)] | 相互作用 |
| WR99210 | +0.02 | 相加 | - | - | - | - |
| ピリメタミン | +0.36 | 軽度相乗 | - | - | -0.48 | 軽度拮抗 |
| トリメトプリム | +1.27 | 相乗 | - | - | +0.58 | 軽度相乗 |
| クロピドール | +2.38<br>+2.65 | 相乗<br>相乗 | +0.73 | 軽度相乗 | - | - |

a）相互作用パラメータ（I>0：相乗作用、I=0：相加作用、I<0：拮抗作用）　-：検討されていない

以上より、いずれの薬剤耐性マラリア原虫株に対してもアトバコンとプログアニルの併用により相乗的な抗マラリア原虫活性を示すことから、アトバコンの併用薬としてプログアニルが最適と考えたと説明されている。

### ② マラリア原虫感染マウスにおけるアトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用効果（4.2.1.1.2）

アトバコン及びプログアニル塩酸塩を併用したときの *in vivo* における抗マラリア効果がヒドロキシナフトキノン（HNQ）耐性のネズミマラリア原虫（*Plasmodium yoelii* : *P. yoelii*）感染マウスを用いて検討された[15)]。結果は、下表のとおりであった。

**表　アトバコン及びプログアニル塩酸塩併用投与時の感染赤血球率及び阻害率**

| アトバコン (mg/kg) | 感染赤血球率（%） | | | | | 阻害率（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プログアニル塩酸塩（mg/kg） | | | | | プログアニル塩酸塩（mg/kg） | | | | |
| | 0 | 2.5 | 5.0 | 10.0 | 20.0 | 0 | 2.5 | 5.0 | 10.0 | 20.0 |
| 0 | 98.6 | 97.8 | 96.2 | 90.4 | 2.6 | 0 | 0 | 2.3 | 8.2 | 97.3 |
| 12.5 | 98.4 | 98.2 | 97.8 | 65.0* | 4.6 | 0 | 0 | 0.7 | 34.0* | 95.3 |
| 25 | 98.2 | 97.6 | 97 | 61.6* | 4.0 | 0 | 0.9 | 1.5 | 37.4* | 96.0 |
| 50 | 98.4 | 95.2 | 95.2 | 50.4* | 3.6 | 0 | 0.7 | 3.3 | 49.0* | 96.3 |
| 100 | 97.8 | 61.4* | 51.2* | 23.2* | 0 | 0.7 | 38.0* | 48.0* | 76.4* | 100 |
| 200 | 45.4 | 24.8* | 2.8* | 0* | 0 | 54.0 | 75.0* | 99.0* | 100* | 100 |

*：併用効果が認められた組み合わせ

なお、併用薬存在下での各被験薬の 50%有効量（$ED_{50}$）を用いたアイソボログラムの結果、アトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用は相加的な併用効果と考えられたと説明されている。

### ③ 本剤投与による熱帯熱マラリア患者から蚊へのマラリア原虫の伝播の抑制（参考 4.2.1.1.3）

血液塗抹標本でガメトサイト[16)]の存在が確認された熱帯熱マラリア患者に、本剤を投与後の血液をマラリア媒介蚊に吸血させ、マラリア原虫の伝播抑制作用が検討された。

血液塗抹標本でガメトサイトの存在が確認された熱帯熱マラリア患者（4～8 例）に本剤（アトバコン 1000mg/日及びプログアニル塩酸塩 400mg/日）を 3 日間投与した。投与開始日（D0）、並びに投与 4（D4）、7（D7）、14（D14）及び 21 日後（D21）に患者から採血し、ガメトサイト数を計測するとともに、赤血球を分画して同じ患者の血漿又は健康成人の血清と混合した後、各赤血球サンプルあたり 20～40 匹のマラリア媒介蚊に吸血させ、8 日間飼育した後に蚊体内のオーシスト数をカウントした。

---

15) HNQ 耐性の *P. yoelii* 感染により寄生虫血症を発症した雄 CD1 マウスから採血した感染血（$1 \times 10^6$ 原虫/0.1mL）を試験開始日（D1）の朝、非感染マウス（各投与群 5 例）の尾静脈に接種し、アトバコン（12.5、25、50、100 及び 200mg/kg）及びプログアニル塩酸塩（2.5、5.0、10.0 及び 20.0mg/kg）を単独又は併用（各用量全ての組合わせ）で D1 に 1 回、D2～D4 に 1 日 2 回（計 7 回）経口投与した。D5 に尾から採取した血液の塗抹標本を作製し、顕微鏡下で 400～1000 個の赤血球を観察して各マウスのマラリア原虫感染赤血球の割合が算出された。

16) 血球から放出されたマラリア原虫の一部は配偶子形成を行い、雌雄のガメトサイトに分化し血中で長期にわたり生存する。この感染者が蚊に吸血されると、ガメトサイトは蚊体内で急速に成熟し雌雄で接合したのち、オーキネートからオーシストに分化する。オーシスト内で急速に増殖したスポロゾイトは、蚊が吸血することで新たにヒトに感染する。

血液中のガメトサイトは D0 で 38～1332 個/μL（平均 372 個/μL、33 例）であったが、本剤の投与により、患者血液中のガメトサイト数は経時的に減少し（D0 を 100%とした場合、D4、D7 及び D14 でそれぞれ 68、31 及び 4%）、D21 では完全に消失した。また、吸血 8 日後の蚊においてオーシストが存在した割合は、いずれのサンプルでも大きな差異はなく、D0 の約 20%に対して、D4 及び D7 で 1%未満、D14 及び D21 で約 4%以下であった。

**2）各単剤の抗マラリア原虫活性**

**① アトバコン**

アトバコンは、アフリカ及びアジアでマラリア患者の血液から分離された *P. falciparum* 株に対し、*in vitro* でそれぞれ 1.6nM 及び 1.0nM の $IC_{50}$ で抗マラリア原虫活性を示した[17)]。アフリカでマラリア患者の血液から分離されたクロロキン感性及び耐性の *P. falciparum* 株に対し、それぞれ 0.889nM 及び 0.906nM の $IC_{50}$ で抗マラリア原虫活性を示した[18)]。

ネズミマラリア原虫株（*P. berghei* ANKA）のスポロゾイトを感染させたヒト肝癌細胞株 HepG2 におけるアトバコンの $IC_{50}$ は 1.85nM であった[19)]。

*P. berghei* ANKA 株のガメトサイトを感染させたマウスに溶媒又はアトバコン（0.001～100mg/kg）を経口投与し、アトバコンの血中濃度が最大になる 8 時間後にマラリア媒介蚊に吸血させ、吸血 8～11 日後に蚊の中腸内のオーシスト数が顕微鏡下でカウントされた[20)]。アトバコンの用量に依存して蚊体内のオーシスト数は減少し、0.1mg/kg 以上で溶媒投与群の蚊の 3%以下であった。さらに、アトバコン 0.1mg/kg 以上の投与群の蚊により、未処置マウスを吸血させてもマラリアを発症しなかった。

ヨザル（12 例）に *P. falciparum*（$5 \times 10^5$ 虫体/例）を感染させ、感染 8 日後からアトバコン 1mg/kg/日を 1 日 1 回、3～7 日間経口投与したところ、アトバコンを 2～4 日間投与されたすべてのヨザルで循環血中の *P. falciparum* は完全に消失し、7 日間投与により熱帯熱マラリアは治癒した[21)]。

**② プログアニル**

プログアニルは、肝臓で活性代謝物であるシクログアニルに代謝され、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することで *P. falciparum* の赤内型であるシゾント及び初期の肝内型に対して抗マラリア原虫活性を示す[22)]。*in vitro* において、シクログアニルの 7 種の臨床分離 *P. falciparum* 株に対する抗マラリア原虫活性は、他の DHFR 阻害薬であるピリメタミンの抗マラリア原虫活性と類似していた［ピリメタミン感性の 5 株に対する 50%有効濃度（$ID_{50}$）：17.6～36.0nM、耐性の 2 株に対する $ID_{50}$：715.9 及び 761.9nM］。プログアニルはシクログアニルよりも抗マラリア原虫活性が 10 倍以上弱いものの、*P. falciparum* 株のシクログアニル感受性の程度によらず、いずれの *P. falciparum* 株に対しても同程度の抗マラリア原虫活性を示した（シクログアニル高感受性 5 株に対する $ID_{50}$：2.4μM～12.1μM、低感受性 2 株に対する $ID_{50}$：7.3μM 及び 13.9μM）[23)]。

*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/日）を

17) Gay F et al, *Am J Trop Med Hyg*, 56: 315-317, 1997
18) Basco LK et al, *Am J Trop Med Hyg*, 53: 388-391, 1995
19) Davies CS et al, *Parasitology*, 106: 1-6, 1993
20) Fowler RE et al, *Parasitology*, 108: 383-388, 1994
21) Hudson AT et al, *Drugs Exp Clin Res*, 17: 427-435, 1991
22) Bowman WC et al, *Textbook of Pharmacology*, Blackwell,1-27, 1984
23) Watkins WM et al, *Ann Trop Med Parasitol*, 78: 273-278, 1984

経口投与したところ、32.0mg/kg/日が最小有効濃度とされ、感染赤血球数の減少が認められた[24]。

サルマラリア原虫（*P. cynomolgi*）感染アカゲザルに、プログアニル塩酸塩の 5.6 及び 11.3mg/kg/日（ヒト 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に吸血させ、吸血 6～9 日後における蚊の中腸内オーシスト数及び吸血 12～18 日後における蚊唾液腺内スポロゾイト数が計測された[25]。その結果、プログアニル塩酸塩の初回投与 1 時間後に吸血させた蚊において、オーシストへの分化及びスポロゾイト形成が阻害され、それ以降の時期に吸血させた蚊では、スポロゾイトは認められなかった。

**3）作用機序**

**① 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* レダクターゼ活性に対する $EC_{50}$ は約 1nM であったが、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 $EC_{50}$ は、マラリア原虫の $EC_{50}$ と比較して約 500 倍高値であったことから、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報告されている[26]。アトバコンは Complex Ⅲの阻害作用を介して、ミトコンドリア電子伝達系と相関するジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（Dihydroorotate dehydrogenase：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と報告されている[27]。なお、*Plasmodium* 属は生存にピリミジンの生合成が必須であるのに対して、ヒトではピリミジンの生合成のみではなく再利用も可能である[28]こと、アトバコンのヒトミトコンドリア酸素消費の阻害作用の $IC_{50}$ は 6.1μM であり[29]、マラリア原虫の $EC_{50}$ と比較して高濃度であることから、アトバコンがマラリア原虫に対して選択的毒性を示す要因と考えられている。

**② プログアニル**

プログアニルは、DHFR 阻害作用を介して抗マラリア原虫活性を示す。DHFR は NADPH 濃度依存的にジヒドロ葉酸（$H_2$ 葉酸）をチミジル酸（deoxythymidine monophosphate：dTMP）合成等に必要な補酵素であるテトラヒドロ葉酸（$H_4$ 葉酸）に還元するが、マラリア原虫ではそれ以外にチミジル酸合成酵素の働きも有すると報告されている[30]。プログアニルは *in vitro* で 200μM の濃度でもネズミマラリア原虫（*P. berghei*）の DHFR を阻害しないが、活性代謝物であるシクログアニルは 0.78nM の阻害定数（$K_i$）で DHFR を阻害することから[31]、プログアニルはシクログアニルに変換されて直接的（チミジル酸合成酵素阻害）及び間接的（$H_4$ 葉酸産生阻害）作用によりチミジル酸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。また、ヒト DHFR に対するシクログアニルの親和性（解離定数：Ki）は 85nM であり[32]、*P. falciparum* 及び *P. berghei* の DHFR に対する Ki はそれぞれ 2.6[33] 及び 0.78nM[31] であることから、マラリア原虫の

24) Black RH et al, *Ann Trop Med Parasitol*, 71: 131-139, 1977
25) Omar MS et al, *Exp Parasitol*, 36: 167-177, 1974
26) Fry M et al, *Biochem Pharmacol*, 43: 1545-1553, 1992
27) Painter HJ et al, *Nature*, 446: 88-91, 2007
28) Hyde JE, *Current Drug Targets*, 8: 31-47, 2007
29) Knecht W et al, *FEBS Lett*, 467: 27-30, 2000
30) Sirawaraporn W et al, *J Biol Chem*, 268: 21637-21644, 1993
31) Ferone R, *Handbook of Experimental Pharmacology Vol.68/II Antimalarial Drugs II*, 207-221, 1984
32) Sardarian A, et al, *Org Biomol Chem*, 1: 960-964, 2003
33) Sirawaraporn W et al, *Prot Natl Acad Sci USA*, 94: 1124-1129, 1997

DHFR への選択性は約 33 及び約 109 倍高いとされている。

### ③ アトバコン及びプログアニル併用

本剤は、アトバコンのミトコンドリア電子伝達系の阻害作用及びプログアニルの DHFR 阻害作用という異なる作用機序に基づき抗マラリア原虫活性を示す。一方で、タイにおける第Ⅱ相試験（115-005 試験）では、アトバコン/プログアニル塩酸塩は熱帯熱マラリア患者に対して高い有効性を示したが［アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg/日[34] 3 日間投与で 93.3%（28/30 例）］、プログアニル塩酸塩の単独投与は無効であった［プログアニル塩酸塩として 400mg/日 3 日間投与で 7.7%（1/13 例）］[35]。*in vitro* においても、DHFR 遺伝子変異を有するシクログアニル耐性 *P. falciparum* 株に対してプログアニル自体が野生株と同程度の抗マラリア原虫活性を示した[36]。また、マウス赤血球感染 *P. yoelii* のミトコンドリア内膜電位（$\Delta\Psi_m$）を *in vitro* で測定すると、アトバコンは単独で濃度（0.1nM～100μM）依存的に $\Delta\Psi_m$ を減弱させ、プログアニルは単独で約 10μM までの濃度で $\Delta\Psi_m$ に影響を及ぼさなかったが、アトバコンとプログアニル併用時では、プログアニルは濃度（0.35μM～15μM）依存的にアトバコンの作用を増強し、3.5μM（臨床用量の投与 3.5 時間後の血漿中濃度に相当）でアトバコンの $\Delta\Psi_m$ 減弱作用の $EC_{50}$ を約 1/7 に低下させた[37]。この増強作用は他の DHFR 阻害薬（ピリメタミン）及び他のミトコンドリア阻害薬（ミキソチアゾール及びアンチマイシン）では認められていない。プログアニルはアトバコンによるマラリア原虫の呼吸の抑制作用には影響を及ぼさなかったことから、プログアニルがアトバコンの電子伝達系抑制作用に影響を及ぼすことはないと考えられた。

## 4）耐性

### ① アトバコン

タイで実施された熱帯熱マラリア患者対象の第Ⅱ相試験（115-005 試験）において、アトバコンの単独治療後に再燃した患者から、アトバコンに対する感受性が顕著に低下した *P. falciparum* 株が確認された[35]。当該試験で臨床分離されたアトバコン耐性 *P. falciparum* 株のチトクローム *b* 遺伝子を解析した結果、アトバコン結合領域に単一の変異（Y268S[38]）が認められ、*in vitro* でのアトバコンに対する感受性が感受性株の約 1/9400 に低下していた。また、*P. falciparum* 株を最適有効濃度未満のアトバコン存在下で培養すると、アトバコンに対する感受性が約 1/900～1/25 に低下した *P. falciparum* 株が出現し、チトクローム *b* 遺伝子のアトバコン結合領域に 1～2 個のアミノ酸変異（M133I、M133I/P275T、M133I/K272R、M133I/G280D 又は L283I/V284K）が認められた[39]。

### ② プログアニル

プログアニル塩酸塩は、他の DHFR 阻害剤（ピリメタミン）とともにクロロキン耐性マラリアの治療薬として使用されてきたが、近年これらの薬剤に耐性を示す *P. falciparum* 株が増加していることが報告されている[40]。アフリカ及びカンボジアで臨床分離された *P. falciparum* 株（50 株）の

---

34) アトバコン/プログアニル塩酸塩の用量順に記載し、本報告書において特段の断りがない限り以降も同様。
35) Looareesuwan S et al, *Am J Trop Med Hyg*, 54: 62-66, 1996
36) Fidock DA et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 10931-10936, 1997
37) Srivastava IK et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 43: 1334-1339, 1999
38) アミノ酸配列番号をはさんで変異前のアミノ酸を左に、変異後のアミノ酸を右に、それぞれ一文字略号で示した。
39) Korsinczky M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 44: 2100-2108, 2000
40) Basco LK et al, *Mol Biochem Parasitol*, 69: 135-138, 1995

DHFR 遺伝子配列を解析した結果、その半数でシクログアニル耐性の遺伝子変異が検出され、S108N の単一変異を有する場合にはシクログアニルに対して中等度耐性（感受性が 1/10 未満）を示し、当該変異に N51I、C59R 又は I164L の変異が 1 種類以上加わると高度耐性（感受性が 1/10～1/100）の傾向が示された。*in vitro* で当該変異を導入した DHFR 遺伝子を大腸菌に発現させ、酵素活性を測定した結果、変異 DHFR はシクログアニルに対して臨床分離株と同様に耐性を示した[33)]。また、シクログアニルに対する耐性化の程度とピリメタミンに対する耐性化の程度は A16V 及び A16V/S108T を除いて相関（r = 0.93）を示し、両薬剤の交差耐性が示唆された。また、A16V 及び A16V/S108T の変異を有する DHFR はシクログアニルに対し高度耐性を示したが、ピリメタミンに対し耐性を示さなかった。

③ アトバコン及びプログアニル併用

臨床試験 4 試験でアトバコン及びプログアニル塩酸塩併用治療後に再燃した患者から分離した複数の *P. falciparum* 株において、*in vitro* でアトバコンに対し耐性は認められなかった[41)] が、2002 年に本剤治療後に再燃した患者から、チトクローム *b* 遺伝子変異（Y268N）を有する耐性 *P. falciparum* 分離株（アトバコンに対する $IC_{50}$ > 1μM）[42)] 及び Y268S 変異を有する耐性 *P. falciparum* 分離株が検出された[43)]。また、マラリア症状を 3 回繰り返して発症した患者で、本剤投与後に Y268S の変異が出現し、アトバコンの抗マラリア原虫活性が投与開始前に比べて約 1/13 に低下し、DHFR 遺伝子には本剤投与前からシクログアニル耐性の三重変異（C50R、N51I 及び S108N）が認められた[44)]。2003～2005 年において、本剤が奏効しなかったマラリア患者 6 例の治療後のサンプルから臨床分離された *P. falciparum* 株で、チトクローム b 遺伝子にアトバコン耐性変異（Y268S 又は Y268C）が認められ、DHFR 遺伝子にシクログアニル耐性の三重変異が認められた[45)]。

**（2）副次的薬理試験**

本申請において、新たな試験は実施されていない。

**（3）安全性薬理試験（参考 4.2.1.3.1）**

一般薬理試験として、イヌにおけるアトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用投与時の一般行動、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、本試験は安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が施行される以前の 19[redacted] 年に試験報告書が作成されており、非 GLP 試験として実施されたが、各試験動物の各測定時点での測定値が記載された生データの記録が保管されていることから、機構は、参考資料として評価することは可能と判断した。

アトバコン（20mg/kg）及びプログアニル塩酸塩（8mg/kg）が単独又は併用で、覚醒イヌ（各群雄雌各 3 例）に単回経口投与された。投与 30 分前～6 時間後及び投与 24 時間後に循環器パラメータ［動脈圧、心拍数及び心電図（PR、QRS 及び QT 間隔）］を測定するとともに、中枢及び自律神経系への影響について観察された。その結果、アトバコン及びプログアニル塩酸塩は単独及び併用投与により

41) Looareesuwan S et al, *Am J Trop Med Hyg*, 60: 533-541, 1999
42) Fivelman QL et al, *Malaria Journal*, 1: 1-4, 2002
43) Schwartz E et al, *Clin Infect Dis*, 37: 450-451, 2003
44) Legrand E et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 2280-2281, 2007
45) Musset L et al, *Microb Infect*, 8: 2599-2604, 2006

循環器パラメータに影響を及ぼさず、中枢及び自律神経系については、一部の雄（プログアニル塩酸塩投与群の 3 例及びアトバコンとの併用群の 1 例）で軽度の嘔吐が投与 35～120 分後に観察されたのみであった。また、投与 6 時間後までの 1 時間ごと及び 24 時間後の動脈血液中の pH、$PO_2$ 及び $PCO_2$ 並びに炭酸水素塩及び過剰塩基について、いずれの投与群においても大きな影響は認められなかった。

本試験における併用投与時のアトバコンの最高血漿中濃度（$C_{max}$）は雄で 6.63μg/mL 及び雌で 10.21μg/mL であり、投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は雄で 342.3μg･h/mL 及び雌で 573.5μg･h/mL であった。また、プログアニル塩酸塩の血漿中 $C_{max}$ は雄で 0.73μg/mL 及び雌で 0.89μg/mL であり、血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ は雄で 7.0μg･h/mL 及び雌で 6.9μg･h/mL であった。本剤をヒトに投与したときのアトバコンの血漿中 $C_{max}$ は 7.28μg/mL 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 466.7μg･h/mL であり、プログアニルの血漿中 $C_{max}$ は 0.365μg/mL 及び血漿中 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 4.84μg･h/mL であり、本試験での暴露量はヒトとほぼ同じであった[46)]。

＜審査の概略＞

**(1) *Plasmodium* 属に対するアトバコン/プログアニル塩酸塩の抗マラリア原虫活性及び耐性機序について**

機構は、マラリア感染患者から分離された *P. falciparum* に対するアトバコン及びプログアニル塩酸塩の最新の *in vitro* 感受性と本剤の海外承認時との感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の海外承認時及びそれ以前（1993～1997 年）、並びに承認後最近まで（1998～2007 年）の *P. falciparum* の臨床分離株の本剤に対する *in vitro* 感受性試験データは下表のとおりであった。

**表　海外承認前と承認後の本剤の *in vitro* 感受性データ**

| 分離年分離国又は分離地域 | 例数 | 感受性データ［$IC_{50}$（nM）］ | | その他の情報 | 引用資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1993 アフリカ | 35<br>26 | アトバコン | 0.89（幾何平均）<br>0.91（幾何平均） | クロロキン感受性<br>クロロキン耐性 | 1 |
| 1993-1995 アフリカ<br>1994-1995 アジア | 62<br>34 | アトバコン | 1.6（中央値）<br>1.0（中央値） | なし | 2 |
| 1996 ケニア | 8 | アトバコン | 1.53（平均） | 第Ⅱ相試験 | 3 |
| | | プログアニル | 7.73μM（平均） | | |
| | | シクログアニル | 51.0（平均） | | |
| 1997 ガボン | 3 | アトバコン | 6.8（平均） | 第Ⅲ相試験 | 4 |
| | | プログアニル | 6.21μM（平均） | | |
| | | シクログアニル | 31.3（平均） | | |
| 1998-2004 フランス領ギアナ | 368 | アトバコン | 0.55（幾何平均） | なし | 5 |
| 1999-2004 アフリカ | 477 | アトバコン | 1.79（幾何平均） | アトバコン感受性 c) | 6 |
| 1998-2005 タイ | 83 | アトバコン | 全体: 3.4 ± 1.6 a)<br>1998: 3.4 ± 1.6<br>2000: 2.8 ± 1.6<br>2002: 3.8 ± 1.5<br>2003: 3.2 ± 1.6<br>2005: 2.0 ± 0.8 | すべてカットオフ値（30nM）未満 | 7 |
| | 83 | プログアニル | 全体: 36.5 ± 7.0μM a)<br>1998: 39.9 ± 7.8μM<br>2000: 34.8 ± 5.1μM<br>2002: 39.2 ± 7.4μM<br>2003: 33.8 ± 5.9μM<br>2005: 29.8 ± 7.9μM | なし | |

46) 本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg）を単回食後経口投与した際の薬物動態の検討を目的とした日本人健康成人男性を対象とした試験（MAL116441 試験）

| 分離年分離国又は分離地域 | 例数 | 感受性データ［$IC_{50}$（nM）］ | | その他の情報 | 引用資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2004-2006 コモロ諸島 | 93 | アトバコン | 4.1（幾何平均） | 耐性株（30nM 超）3%、遺伝子の耐性変異なし | 8 |
| | 102 | シクログアニル | 60（幾何平均） | 耐性株（500nM 超）15%、中等度耐性株（50-500nM）42% | |
| 2007 セネガル | 1 | アトバコン | 13.3 | 遺伝子変異なし | 9 |

1：Basco LK et al, *Am J Trop Med Hyg,* 53: 388-391, 1995　2：Gay F et al, *Am J Trop Med Hyg,* 56: 315-317, 1997
3：MALB2001 試験（参考 5.3.5.1.8）　4：MALB3003 試験（参考 5.3.3.3.2）
5：Legrand E et al, *Antimicrob Agents Chemother,* 52: 288-298, 2008　6：Musset L et al, *J Antimicrob Chemother,* 57: 110-115, 2006
7：Khositnithikul R et al, *Malaria J,* 7: 23., 2008　8：Parola P et al, *Am J Trop Med Hyg,* 77: 431-437, 2007
9：Pradines B et al, *Emerg Infect Dis,* 16: 546-548, 2010
a）平均 ± 標準偏差
c）477 例全例から分離された *P. falciparum* はアトバコン感受性（本剤投与 58 例の投与前分離株を含む）であった。本剤投与後に 1 例で、アトバコン耐性 *P. falciparum*（$IC_{50}$= 8230nM）が認められた。また、地域間（カメルーン、コートジボワール、マリ、セネガル及びコモロ諸島）で $IC_{50}$ に差は認められなかった。

アトバコンの感受性について、海外承認前後で臨床分離株の $IC_{50}$ に明らかな差異は認められず、タイにおいて 1998～2005 年に臨床分離された *P. falciparum* に対するアトバコンの $IC_{50}$ について、経時的な変化は認められていない。また、プログアニル塩酸塩については、活性代謝物であるシクログアニルに対する耐性マラリア原虫の出現が本剤の海外承認時において問題となっていたものの[47)]、本剤導入前後でのプログアニルの感受性に大きな変化は認められないと考えた。

以上より、本剤の投与により、本剤耐性の *P. falciparum* が低頻度で出現することは報告されているが（「＜審査の概略＞（2）本剤耐性マラリア原虫の分布状況について」の項参照）、本剤の市場導入後に *P. falciparum* の本剤に対する感受性が変動している可能性は低いと考える。

機構は、アトバコン及びプログアニル塩酸塩の *P. falciparum* 以外の *Plasmodium* 属に対する抗マラリア活性について説明するとともに、*P. falciparum* 以外の *Plasmodium* 属における耐性の発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

アトバコン及びプログアニル塩酸塩の抗マラリア活性の作用機序はどちらも DNA 合成阻害であることから［「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、3）作用機序」の項参照］、*P. falciparum* 以外のマラリア原虫においても、DNA 合成レベルが高い分裂期にある一次肝臓内ステージのスポロゾイトや赤血球内サイクルでは抗マラリア活性を示すと考えられるが、休眠体（ヒプノゾイト）では DNA 合成レベルが低いと推測されることから、アトバコン及びプログアニル塩酸塩が作用しにくいと考える。

また、アトバコン及びプログアニル塩酸塩に対する耐性の発現機序について、アトバコン及びプログアニル塩酸塩それぞれについて、以下のとおり説明した。

アトバコンに対する *P. falciparum* 以外の *Plasmodium* 属の耐性機序について、米国国立衛生研究所の遺伝子情報データベース[48)] より各マラリア原虫のチトクローム *b* のアミノ酸配列を比較したところ、ヒトに感染する *Plasmodium* 属のチトクローム *b* のアミノ酸数はいずれも同じであり、アミノ酸の相同性は *P. falciparum* と比較して、*P. malariae* で 90%、それ以外（*P. vivax*、*P. ovale* 及び *P. knowlesi*[49)]）で 91%といずれも高い相同性を示した。また、アトバコンの耐性変異の導入部位である Y268 及びその前後のアミノ酸配列はいずれの原虫においてもすべて同じであった。以上より、*P. falciparum* 以外

47) Peterson DS, et al, *Proc Natl Acad Sci USA,* 87: 3018-3022, 1990
48) NCBI 2010（http://www.ncbi.nih.gov<2012 年 10 月>）
49) 人獣共通感染性のサルマラリア原虫

のマラリア原虫（*P. malariae*、*P. vivax*、*P. ovale* 及び *P. knowlesi*）のチトクローム *b* においても、アトバコンに対して *P. falciparum* と同様に、アトバコン結合部位の Y268 変異によりアトバコンに対して耐性化すると推察される。

プログアニル塩酸塩に対する *P. falciparum* 以外の *Plasmodium* 属の耐性機序について、*P. falciparum* の DHFR は、シクログアニルに対して S108N、N51I、C59R 及び I164L 等のアミノ酸変異を生じることにより耐性化することが知られている［「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、4）耐性、② プログアニル」の項参照］。*in vitro* における *P. vivax* のシクログアニルの DHFR 阻害作用が検討され[50]、シクログアニルの変異 DHFR に対する阻害定数（$K_i$）は、野生型 DHFR に対する $K_i$ と比較して 10 倍以上高濃度であり（耐性 DHFR 743 ± 66nM 及び野性型 DHFR 67 ± 12nM）。同様の検討[51]においても DHFR に対する耐性化が示されていることから、*P. vivax* では *P. falciparum* と同様に、DHFR のシクログアニル結合部位のアミノ酸変異により、シクログアニルの結合親和性を低下させることで、プログアニル塩酸塩に対する耐性化を有すると考えられる。また、*P. malariae* 及び *P. ovale* について、*P. falciparum* の DHFR のアミノ酸配列の相同性を比較した結果、*P. malariae* 及び *P. ovale* の DHFR の相同性はそれぞれ 69.9 及び 64.7%であり、*P. falciparum* と *P. vivax* の相同性（63.4%）と同程度であったこと[52]、4 種類のマラリア原虫の DHFR におけるピリメタミン結合部位も DHFR 間でほぼ同様であったことから、DHFR 阻害薬の結合部位における構造類似性は高いと考えられ、*P. malariae* 及び *P. ovale* の DHFR についても、*P. falciparum* 及び *P. vivax* の DHFR と同様の機序でシクログアニルに対して耐性化することが推察される。

また、DHFR の結晶構造を利用して、DHFR 阻害薬結合部位に耐性変異を導入したときの DHFR 阻害薬（シクログアニル、ピリメタミン及びトリメトプリム）の結合に及ぼす影響が検討され[52]、4 種類のマラリア原虫の DHFR の結晶構造は類似しており、耐性変異の導入による結合エネルギーの変動はほぼ同様であったと報告されている[53]。

以上より、プログアニル塩酸塩に対して、*P. vivax*、*P. malariae* 及び *P. ovale* についても、*P. falciparum* と同様に DHFR のシクログアニル結合部位のアミノ酸を変異させることで、プログアニル塩酸塩に対する耐性化を有すると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、*P. falciparum* に対するアトバコン及びプログアニル塩酸塩の抗マラリア活性は期待でき、*P. falciparum* 以外の *Plasmodium* 属については、休眠体（ヒプノゾイト）形成期のマラリア原虫に対してはアトバコン及びプログアニル塩酸塩の活性は期待できないものの、*P. falciparum* と同様の作用機序により赤血球内サイクル及び一次肝臓内ステージのスポロゾイトに対して本剤の抗マラリア活性は期待できるものと考える。

**（2）本剤耐性マラリア原虫の分布状況について**

機構は、本剤耐性マラリア原虫の分布について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

---

50) ピリメタミンに対する耐性 *P. vivax* 臨床分離株の DHFR 遺伝子で検出されたアミノ酸変異［S58R 及び S117N（それぞれ *P. falciparum* の C59R 及び S108N に相当）］を導入した DHFR を作製し、耐性 DHFR と野生型 DHFR に対する種々の DHFR 阻害剤の阻害作用が比較された（Tahar R et al, *Mol Biochem Parasitol,* 113: 241-249, 2001）。

51) Leartsakulpanich U et al, *Mol Biochem Parasitol,* 119: 63-73, 2002

52) Choowongkomon K et al, *Malaria J,* 9: 65, 2010

53) I170M（*P. falciparum* の耐性変異アミノ酸として知られている I164L に相当）の変異のみシクログアニル及びピリメタミンの耐性化が示唆されている。

本剤耐性マラリア原虫の分布に関して以下の報告がなされている。

- 多剤耐性マラリア原虫が多く分布しているタイ－ミャンマー国境領域において、マラリア患者70例から分離した*P. falciparum*のチトクローム*b*遺伝子を解析した結果、Y268に変異を有する遺伝子は認められなかった[54)]。
- ガボン共和国のランバレネ及び南西エチオピアにおいて、それぞれ40例及び141例の本剤投与未経験のマラリア患者から分離した*P. falciparum*のチトクローム*b*遺伝子を解析した結果、Y268に変異を有する遺伝子は認められなかった[55)]。
- アンゴラ共和国ルアンダの小児病院において、2003～2004年にマラリアで入院した小児249例の血液サンプルから分離した*P. falciparum*のチトクローム*b*遺伝子に、Y268に変異を有する遺伝子は認められなかった[56)]。この地方において、アトバコン耐性マラリア原虫の出現率は0.77%未満であると推定された。

また、臨床試験実施当時と近年の薬剤耐性マラリアの分布状況について、以下のように説明した。

1991～1996年にアフリカ、東南アジア及び南米のマラリア流行地域を含む8カ国で実施した実薬を対照とした第Ⅲ相試験（マラリア治療試験）では、本剤が投与された471例のうち、薬剤耐性マラリア原虫による感染が示唆された症例は、ケニアで実施された115-131試験に登録された再燃例の1例のみであった［「＜提出された資料の概略＞、（1）海外臨床試験の概要、1）マラリアの治療に対する海外臨床試験、⑨ 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照］。また、現在までに、本剤に耐性を有するマラリア原虫の出現を示唆する報告は散見されるが、ほとんどは症例報告であり、大規模な耐性マラリア出現は報告されていない。また、薬剤耐性化の指標の一つと考えられる各臨床試験の治癒[57)]に到らなかった症例の割合は、1991～1996年にアフリカ、東南アジア及び南米の8カ国で実施した実薬を対照とした第Ⅲ相試験（マラリア治療試験）では0～6.2%であり、2001～2009年にエチオピア、タイ、カンボジア及びベトナムで実施された本剤の臨床試験（0～6.7%）と同程度であった[58)]。

以上より、本剤耐性マラリアの分布状況について、臨床試験実施当時から現在までほぼ変化していないと推察される。

機構は、以下のように考える。

現在までに得られている情報から、本剤に対するマラリア耐性化の発現状況に大きな変化は認められないと考えられるものの、海外渡航地域における本剤の効果は、耐性発現の動向と密接に関わると考えられることから、本剤耐性マラリア原虫の出現状況について把握することは重要と考える。*P. falciparum*のチトクローム*b*遺伝子におけるY268変異は認められていないものの、近年では本剤耐性マラリア原虫の情報が報告されており［「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、4）耐性、③ アトバコン及びプログアニル併用」の項参照］、マラリア原虫は蚊の媒介により感染するため、本剤耐性マラリア原虫が容易に伝播する可能性があることから、今後も注意深く耐性マラリアの出現状況を確認していくことが必要と考える。

54) Naoshima-Ishibashi Y et al, *Travel Med Infect Dis*, 5: 132-134, 2007
55) Gebru T et al, *Malaria J*, 5: 112, 2006
56) Pimentel S et al, *Malaria J*, 5: 30, 2006
57) 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、評価観察期間中に再燃のなかった患者。
58) WHO, *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance:2000–2010.*, 2010

**（ⅱ）薬物動態試験成績の概要**

**＜提出された資料の概略＞**

ラット及びイヌに対し、$^{14}C$ 標識又は非標識のアトバコン及びプログアニル塩酸塩を臨床試験で使用した用量比にて併用経口投与又はプログアニル塩酸塩を単独経口投与した際の薬物動態が検討された。アトバコンの薬物動態については、「サムチレール内用懸濁液 15%」（平成 24 年 1 月 18 日承認）の承認申請時に評価されている。薬物濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー紫外吸光法（HPLC-UV 法）[59]、$^{14}C$ 標識体投与後の生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター及び放射能の組織分布の測定にはオートラジオグラフィーが用いられた。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

**（1）吸収（4.2.2.2.1～4.2.2.2.4）**

**1）プログアニル塩酸塩単独投与**

雌雄ラット（各測定時点で各 3 例）に $^{14}C$-プログアニル塩酸塩 8mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中プログアニル濃度は定量限界未満で検出されず、血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、雄 1.81 及び雌 4.02μg eq.･h/g であった。

雌雄ラット（各測定時点で各 3 例）にプログアニル塩酸塩 40mg/kg/日を 29 日間経口投与したとき、血漿中プログアニル濃度は、投与初日及び投与 29 日ではそれぞれ投与 1 時間及び 2 時間後に $C_{max}$（雄：それぞれ 0.092 及び 0.257μg/mL、雌：それぞれ 0.080 及び 0.288μg/mL）に達し、その後それぞれ投与 2 時間及び 8 時間後まで検出された。

雌雄イヌ（各 3 例）に $^{14}C$-プログアニル塩酸塩 6mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中プログアニル濃度及び放射能は投与 1～3 時間後に $C_{max}$（プログアニル濃度：雄 0.61 ± 0.24μg/mL、雌 0.87μg/mL、放射能：雄 0.76 ± 0.15μg eq./mL、雌 1.06μg eq./mL）に達した。プログアニルは二相性の消失を示し、暴露量に明確な性差は認められなかった。

雌雄イヌ（各 4 例）にプログアニル塩酸塩 40mg/kg/日が 21 又は 29 日間経口投与されたとき、投与 1 時間又は 2 時間後に嘔吐が認められ、投与初日及び 21 又は 29 日後の血漿中プログアニル濃度は $C_{max}$（雄：それぞれ 1.47 及び 1.64μg/mL、雌：それぞれ 1.15 及び 1.54μg/mL）に達した。投与 21 日又は 29 日のプログアニルの暴露量は初日と比較して明確な差は認められなかった。

**2）アトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与**

雌雄ラット（各測定時点で各 3 例）にアトバコン 20mg/kg 及び $^{14}C$-プログアニル塩酸塩 8mg/kg を併用単回投与したとき、血漿中プログアニル濃度は雌 1 例で検出された。血漿中放射能は雄で投与 3 時間後及び雌で 1.5 時間後に $C_{max}$（それぞれ 0.27 及び 0.60μg eq./g）に達し、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 2.14 及び 5.13μg eq.･h/g であった。

雌雄ラット（各測定時点で各 3 例）にアトバコン及びプログアニル塩酸塩をそれぞれ 20mg/kg/日及び 8mg/kg/日又はそれぞれ 100mg/kg/日及び 40mg/kg/日で 29 日間併用経口投与したとき、アトバコン及びプログアニルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の平均値は下表のとおりであった。

[59] 血漿中プログアニル及び代謝物（シクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide）の定量限界は、ラットで 0.05μg/mL 及びイヌで 0.04μg/mL

表　ラットにおける血漿中アトバコン及びプログアニルの薬物動態パラメータ（投与初日）

| 投与量 | アトバコン 20mg/kg＋プログアニル塩酸塩 8mg/kg | | アトバコン 100mg/kg＋プログアニル塩酸塩 40mg/kg | | アトバコン 100mg/kg 又はプログアニル塩酸塩 40mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 測定対象 | アトバコン | | | | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（μg/mL） | 28.2 | 27.3 | 56.6 | 54.2 | 59.4 | 63.8 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL） | 475 | 536 | 904 | 935 | 1061 | 1084 |
| 測定対象 | プログアニル | | | | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（μg/mL） | <0.05 | <0.05 | 0.107 | 0.105 | 0.092 | 0.080 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL） | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

NE: Not estimated

表　ラットにおける血漿中アトバコン及びプログアニルの薬物動態パラメータ（投与 29 日後）

| 投与量 | アトバコン 20mg/kg＋プログアニル塩酸塩 8mg/kg | | アトバコン 100mg/kg＋プログアニル塩酸塩 40mg/kg | | アトバコン 100mg/kg 又はプログアニル塩酸塩 40mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 測定対象 | アトバコン | | | | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（μg/mL） | 50.3 | 45.3 | 98.0 | 96.0 | 63.5 | 68.6 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL） | 952 | 940 | 2094 | 1963 | 1319 | 1396 |
| 測定対象 | プログアニル | | | | | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| $C_{max}$（μg/mL） | <0.05 | <0.05 | 0.252 | 0.182 | 0.257 | 0.288 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL） | NE | NE | 1.062 | 0.814 | 0.977 | 1.267 |

NE: Not estimated

雌雄イヌ（雄 3 例及び雌 2 例）にアトバコン 15mg/kg 及び $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 6mg/kg を併用単回投与したとき、血漿中プログアニル濃度及び血漿中放射能は投与 1～3 時間後に $C_{max}$（プログアニル濃度は雄 0.74 ± 0.31μg/mL 及び雌 0.61μg/mL、放射能は雄 0.92 ± 0.42μg eq./mL 及び雌 0.84μg eq./mL）に達し、暴露量に明確な雌雄差は認められなかった。

雌雄イヌ（各 2 又は 4 例）にアトバコン及びプログアニル塩酸塩を 21 又は 29 日間併用経口投与したとき[60]、投与 1 時間又は 2 時間後に嘔吐が認められた。アトバコンの暴露量は単独投与時の 1/2 以下であったが､アトバコンは吸収が緩やかであることから嘔吐の影響を受けたことによると申請者は説明している。プログアニルの暴露量には明確な差は認められなかった。

### （2）分布（4.2.2.3.1～4.2.2.3.5）

雄性ラット（4 例）にアトバコン 20mg/kg 及び $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 8mg/kg を併用単回経口投与したとき、投与 1 時間後の放射能は主に肝臓及び胃腸管内容物に分布し、24 時間後には小腸、肝臓、腎臓及び褐色脂肪細胞で検出された。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿にプログアニル（0.01～10μg/mL）添加時のタンパク結合率は 65～84%であり、ヒトでは約 75%であった。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿にアトバコン（10μg/mL、ヒトのみ 1μg/mL でも実施）及び $^{14}$C-プログアニル塩酸塩（0.01～10μg/mL）添加時のプログアニルのタンパク結合率はラット及びイヌでは 78.7～83.9%及び 77.8～81.8%で、ウサギ及びヒトでは 64.5～65.3%及び 73.5～74.6%であった。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に $^{14}$C-アトバコン（10μg/mL、ヒトでは 1μg/mL でも実施）及びプログアニル（0.01～10μg/mL）を添加時のアトバコンのタンパク結合率は、アトバコン単独でのタンパク結合率は 99.6%以上であり、プログアニル存在下では 99.9%以上であった。

雌雄ラット(各測定時点で各 3 例)に $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 8mg/kg の単独又はアトバコン 20mg/kg

60) アトバコン/プログアニル塩酸塩 20/8mg/kg/日（雌雄各 2 例）で 29 日間、50/20mg/kg/日（雌雄各 2 例）で 29 日間又は 100/40mg/kg/日（雌雄各 4 例、29 日目の雌性は 2 例）で 21 日間経口投与された。

との併用投与したとき、放射能の血液/血漿中濃度比は、単独投与で雄 0.73～2.25 及び雌 0.63～2.00、併用投与で雄 0.75～3.00 及び雌 0.67～2.20 であった。

雌雄イヌ（各 3 例）への $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 6mg/kg の単独又はアトバコン 15mg/kg との併用投与時には、単独投与で雄 0.89～2.55 及び雌 0.83～1.76、併用投与で雄 1.25～1.77 及び雌 1.38～3.96 であった。

妊娠 18 日目の雌性ラット（6 例）にアトバコン 12.5mg/kg 及び $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 5mg/kg を併用単回投与 1、4 及び 24 時間後の胎盤及び胎児中に放射能は検出されなかった。

**（3）代謝（4.2.2.4.1～4.2.2.4.6、参考 4.2.2.4.7、4.2.2.4.8）**

ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム又は肝細胞を用いた代謝試験において、プログアニル（10 又は 100μM）はシクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide に代謝されたが、ラット及びヒトでは他の動物種と比較して両分子種の生成量は少なかった。

雌雄ラット（各測定時点で各 3 例）に $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 8mg/kg を単回経口投与又はアトバコン 20mg/kg と併用経口投与したとき、血漿中にプログアニル、シクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide は検出されず、雄性ラット（各測定時点で各 3 例）に $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 8mg/kg 及びアトバコン 20mg/kg を併用経口投与したとき、尿中には、各種抱合体[61)]、糞中にはプログアニルが検出された。

雌雄イヌ（各 3 例）に $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 6mg/kg を単回経口投与又はアトバコン 15mg/kg と併用単回経口投与したとき、血漿中には主にシクログアニルが検出され、雌雄イヌ（各 3 例）にプログアニル塩酸塩 40mg/kg とアトバコン 100mg/kg を併用反復経口投与したとき、プログアニルからシクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide 濃度は単独投与時と同程度であった。

雌雄イヌ（各 3 例）にプログアニル塩酸塩 40mg/kg 又はアトバコン 100mg/kg との併用で 29 日間経口投与したとき、シクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide への代謝は、アトバコンの併用投与による影響を受けなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いたプログアニル（50～400μM）の代謝試験において、プログアニルからシクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide への代謝は、フルボキサミンで強く阻害され（$K_i$：シクログアニル 0.69μM、4-chlorophenyl biguanide 4.7μM）、ケトコナゾール（$K_i$：シクログアニル 6.7μM、4-chlorophenyl biguanide 8.8μM）及びオメプラゾール（$K_i$：シクログアニル 10μM、4-chlorophenyl biguanide 10μM）により中程度阻害され、ノルフルオキセチン及びスルファフェナゾールによりシクログアニルへの代謝が中程度阻害された（$K_i$：それぞれ 7.3 及び 10μM）。

以上より、プログアニルの代謝経路は下図のように推定され、ヒトにおけるプログアニルからシクログアニル及び 4-chlorophenyl biguanide への代謝には CYP2C19 が関与し、アトバコンとの併用投与がプログアニル代謝に影響する可能性及び CYP1A、CYP2B、CYP2C11 及び CYP3A4 が誘導される可能性は低いと考えられている。

61) 脱塩素体の O-グルクロン酸抱合体、二水酸化体の O-グルクロン酸抱合体並びに脱塩素体及び水酸化体のメルカプツール抱合体と推定された。

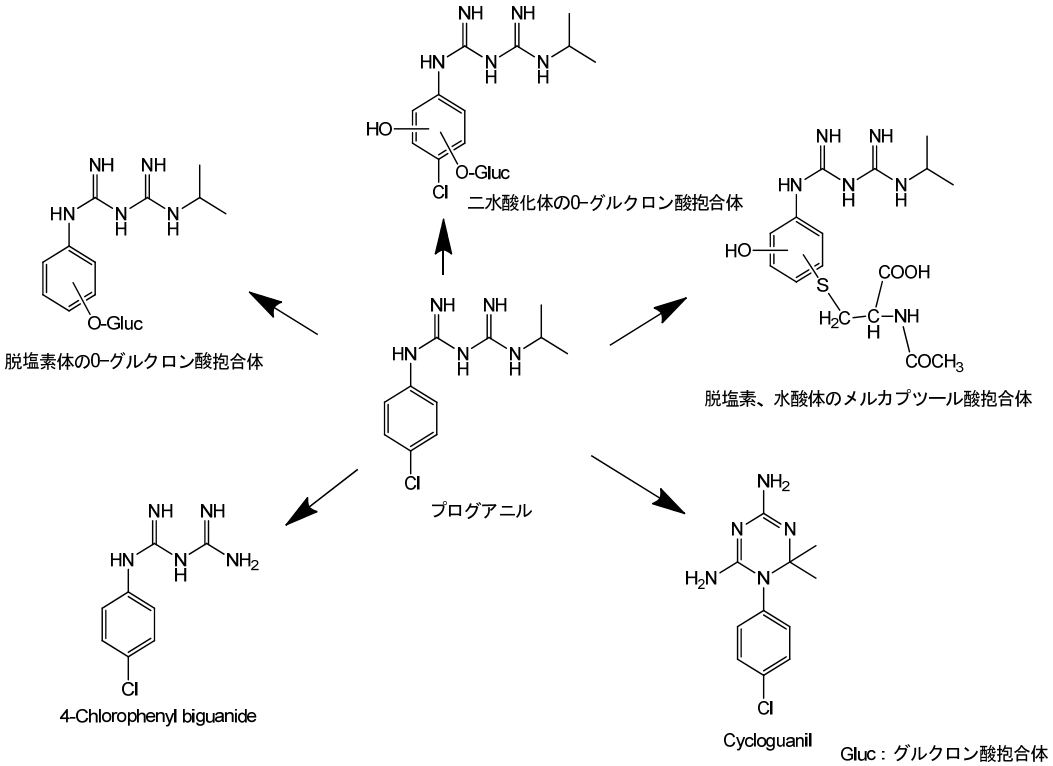



**図　プログアニルの推定代謝経路**

**(4) 排泄（4.2.2.5.1～4.2.2.5.2）**

雄性ラット（各 3 例）にアトバコン 20mg/kg 及び $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 8mg/kg を併用単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与量あたりの放射能の総回収率は約 93%（糞：約 79%、尿：約 12%）であった。

雌雄イヌ（各 3 例）に $^{14}$C-プログアニル塩酸塩 6mg/kg を単独単回経口投与又はアトバコン 15mg/kg と併用単回経口投与したとき、単独投与 120 時間後までの投与量あたりの放射能の総回収率は、雄で約 70%（糞：約 23%、尿：約 43%）及び雌で約 79%（糞：16%、尿：62%）、併用投与 120 時間後までの投与量あたりの放射能の総回収率は、雌雄ともに約 80%（糞：約 20%、尿：約 58%）であった。

以上より、プログアニルの主排泄経路はラットで糞中、イヌで尿中であり、アトバコン併用による影響を受けないと考えられた。

**(5) 薬物動態学的薬物相互作用**

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

**(6) その他の薬物動態試験**

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

**＜審査の概略＞**

**(1) アトバコン又はプログアニル塩酸塩の標的部位への移行について**

機構は、アトバコン又はプログアニル塩酸塩の効果発現部位及び毒性発現部位への移行について、それぞれの部位で予想される薬物濃度を説明した上で、本剤投与時の有効性及び安全性を薬理試験成績及び毒性試験成績等から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

アトバコン及びプログアニルの効果発現部位について、*P. falciparum* の赤内型及び肝内型原虫に対し効果を示すことから[21),22)]、両薬剤の効果発現部位は赤血球及び肝臓と考えられる。また、ラットのアトバコン 20、100 及び 500mg/kg/日の 6 カ月反復経口投与で赤血球パラメータ及び白血球数の変動が認められたことから[62)]、アトバコンの毒性発現部位は血液と考えること、ラット及びイヌのプログアニル 20mg/kg/日の 6 カ月反復投与試験で盲腸、腎臓、心臓、肺、肝臓及び胆嚢への影響が認められたことから［「（iii）毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験、2）ラット 6 カ月併用経口投与試験及び 4）イヌ 6 カ月併用経口投与試験」の項参照］、プログアニルの毒性発現部位は、盲腸、腎臓、心臓、肺及び肝臓であると考える。

アトバコン及びプログアニル塩酸塩の薬物動態について、雌雄ラットへの両薬物単独及び併用経口投与時の血漿中両薬物濃度推移に明確な差は認められなかったことから、両薬物の併用は薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる［「＜提出された資料の概略＞（1）吸収、2）アトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与」の項参照］。また、アトバコン又はプログアニル塩酸塩の分布について、雄ラットに $^{14}$C-アトバコンを単回経口投与時の組織内放射能は胃腸管で最も高く[63)]、肝臓及び腎臓等の組織への移行が認められるものの、いずれの組織においても放射能は血漿中より低値を示していたこと、プログアニル塩酸塩については、単独経口投与による組織分布は検討されていないが、アトバコンとの併用経口投与により、小腸、肝臓、腎臓及び褐色脂肪で放射能が検出され、これらの組織への移行が確認されている［「＜提出された資料の概略＞（2）分布」の項参照］。

本剤経口投与時の有効性について、アトバコンはマラリア患者の血液から分離された *P. falciparum* 株及びヒト肝癌細胞株 HepG2 の培養系での肝内型原虫に対して、*in vitro* でいずれも約 1～2nM の $IC_{50}$ で抗マラリア原虫活性を示したこと、プログアニルの活性代謝物であるシクログアニルは、*in vitro* において 7 種の臨床分離 *P. falciparum* 株に対し、DHFR 阻害薬であるピリメタミンの活性と相関した抗マラリア原虫活性を示したこと（ピリメタミン感受性株に対する $ID_{50}$：17.6～36.0nM、耐性 2 株に対する $ID_{50}$：715.9 及び 761.9nM）、プログアニルの活性は代謝物より 10 倍以上弱いもののいずれの株に対しても同程度の抗マラリア原虫活性を示し、アトバコンはプログアニルとの併用でのみ 3 種の薬剤耐性マラリア原虫株に相乗的な抗マラリア原虫活性を示したことから、両薬物の併用による相乗的な抗マラリア原虫活性が示唆された［「（ｉ）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）アトバコン/プログアニル塩酸塩の抗マラリア原虫活性、① アトバコンとの併用薬の選択及び 2）各単剤の抗マラリア原虫活性」の項参照］。

本剤経口投与時の安全性について、本剤経口投与により認められた毒性所見は、アトバコン又はプログアニル塩酸塩で認められたものと同様であり、発現頻度や程度の増加及び増強、新たに発現した所見も認められなかった［「（iii）毒性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照］。

以上より、両薬物を併用経口投与することにより、単独経口投与と比較してアトバコンの暴露及び組織移行は影響を受けず、アトバコンに起因した毒性変化の増強及び頻度の増加はないこと、プログアニル塩酸塩についても、併用経口投与により暴露、効果発現部位（赤血球、肝臓）及び毒性発現部位（盲腸、腎臓、心臓、肺、肝臓及び胆嚢）において併用による明確な影響は受けないことが考えられる。

---

62) サムチレール内用懸濁液の承認申請資料 CTD2.6.6.3.2.5 参照
63) サムチレール内用懸濁液の承認申請資料 CTD2.6.4.4.1.2 参照

機構は、以下のように考える。

本申請では、プログアニル塩酸塩単独経口投与時の分布試験は実施されていないこと、アトバコンについては、既承認時の単独経口投与による分布試験と本申請における併用経口投与による分布試験での投与に差異があること等、提出された薬物動態試験成績からは、本剤の有効成分の組織分布に関する併用経口投与の影響は明確にはなっていないと考える。しかしながら、アトバコン及びプログアニルの血漿中での薬物動態に明らかな影響は認められておらず、既承認時のアトバコンの薬物動態及び本申請におけるプログアニル単剤及び併用経口投与時の薬物動態情報に基づき、効果・毒性発現部位への薬物の移行と薬理試験及び毒性試験成績を関連付けた申請者の考察は受け入れ可能と考える。

**（iii）毒性試験成績の概要**

**＜提出された資料の概略＞**

本申請に際して、アトバコンの毒性については、「サムチレール内用懸濁液 15%」（平成 24 年 1 月 18 日承認）の承認申請時に評価されている。プログアニル塩酸塩に関する毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び代謝物の遺伝毒性試験が提出され、アトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用投与による毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）が提出された。また、本剤の不純物の安全性に関する資料が提出された。

**(1) 単回投与毒性試験（参考 4.2.3.1.1）**

プログアニル塩酸塩について、マウス（15～30mg/kg、各群 20 又は 45 例[64]）、SD ラット（100～800mg/kg、各群 4～8 例[65]）、イヌ（25～400mg/kg、各群 1 例）及びアカゲザル（25～400mg/kg、各群 1 例）における単回経口投与試験が実施され、マウスでは 20mg/kg 以上の群及びラットでは 200mg/kg 以上の群で呼吸困難等の所見及び死亡が認められ、イヌ及びサルでは 200mg/kg 以上の群で嘔吐が認められたが死亡は認められなかった。以上より、概略の致死量はマウスで 20mg/kg、ラットで 200mg/kg、イヌ及びサルで 400mg/kg 以上と判断されている。

**(2) 反復投与毒性試験**

プログアニル塩酸塩の反復投与毒性試験について、ラット（30～50mg/kg 2 カ月間、投与例数不明）、イヌ（10～160mg/kg 最長 64 日間、各群 1 例）及びサル（10～160mg/kg 最長 63 日間、各群 1 又は 2 例[66]）における経口投与試験成績が提出された（参考 4.2.3.2.1 及び参考 4.2.3.2.2）。アトバコン及びプログアニル塩酸塩併用経口投与時の反復投与毒性試験については、ラット（1 及び 6 カ月間）及びイヌ（1 及び 6 カ月間）における経口投与試験成績が提出された。プログアニル塩酸塩投与に関連する主な所見として、ラットでは、運動失調、間代性痙攣、盲腸炎、胃びらん及び好塩基性尿細管等、イヌでは、右心房の線維性血管組織の増殖、胆管過形成及び胆嚢粘膜上皮萎縮、胃腸炎、脾臓、胸腺及びリンパ節萎縮、骨髄細胞密度の低下、腎盂腎炎及び間質性肺炎の発現頻度及び程度の増加等が認められ、アトバコンとの併用投与による毒性の増悪及び新たな毒性の発現は認められなかった。

64) 15、20、25 及び 30mg/kg 投与群に対して、それぞれ 20 例、45 例、20 例及び 45 例に経口投与された。
65) 100、200、400 及び 800mg/kg 投与群に対して、それぞれ 4 例、6 例、8 例及び 4 例に経口投与された。
66) 10、20、40、80 及び 160mg/kg 投与群に対して、それぞれ 2 例、2 例、1 例、1 例及び 1 例に経口投与された。

臨床薬理試験（MAL116441 試験）において、アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg/kg/日を 3 日間反復経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$（4.8μg･h/mL）とアトバコン及びプログアニル塩酸塩併用投与毒性試験の無毒性量（イヌ 1 カ月試験 50/20mg/kg/日）又は最小毒性量（ラット 6 カ月試験 10/4mg/kg/日）のプログアニルの AUC の比較ではイヌで約 1.8～3.1 倍及びラットで約 0.02 倍、シクログアニルの AUC の比較では、イヌで約 1.0～2.4 倍であった。なお、ラットではシクログアニルは定量限界未満であった。

**1）ラット 1 カ月間併用経口投与試験（4.2.3.2.3）**

雌雄 SD ラット（各群雌雄各 10 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、20/8、100/40、500/200、100/0、0/200 及び 0/40mg/kg/日の用量で 33～35 日間経口投与し、0/0、500/200、100/0 及び 0/200mg/kg/日群については、回復群として各群雌雄各 5 例が追加され、14 日間休薬後の回復性が検討された。500/200 及び 0/200mg/kg/日群では痙攣、振戦、運動不活発又は運動失調等が観察後にそれぞれ 3 例の死亡が認められたため、投与 3 日目にそれぞれ 300/120 及び 0/120mg/kg/日に投与量を減量したものの、一般状態悪化が持続したことから投与 4 日目に投与を中止し、投与 6 日目に生存例を屠殺した。一般状態の変化としてすべてのプログアニル塩酸塩投与群において流涎が認められ、100/40 及び 0/40mg/kg/日群で運動不活発、運動失調及び間代性痙攣が認められ、それぞれ 8 例及び 18 例の切迫屠殺又は死亡（主に投与 23～34 日）が認められた。その他に 100/40 及び 0/40mg/kg/日群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び血中尿素窒素（BUN）の増加、副腎及び肝臓重量の増加、盲腸炎、盲腸粘膜上皮消失､胃びらん､腎尿細管拡張･鉱質円柱及び好塩基性尿細管等の所見が認められたが、好塩基性尿細管以外の所見についてはいずれも回復性が認められた。以上より、本試験の無毒性量は 20/8mg/kg/日と判断されている。

**2）ラット 6 カ月間併用経口投与試験（4.2.3.2.4）**

雌雄 SD ラット（各群雌雄各 20 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、10/4、20/8、50/20、50/0 及び 0/20mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与し、10/4 及び 20/8mg/kg/日群を除き、回復群として各群雌雄各 12 例が追加され、4 週間休薬後の回復性が検討された。20/8、50/20 及び 0/20mg/kg/日群の雄性で体重低値及びすべてのプログアニル塩酸塩投与群で好塩基性尿細管及び盲腸粘膜過形成が認められた。20/8、50/20 及び 0/20mg/kg/日群では脳、肝臓、心臓、肺、腎臓、精巣及び精巣上体の相対重量の高値が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、体重低値による影響と判断されている。本試験ではすべての併用投与群において精子形成サイクル検査が実施されているが、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与に関連する変化は認められていない。なお、休薬期間終了後においても 50/20mg/kg/日群で好塩基性尿細管が認められたが、盲腸の所見については回復性が確認された。以上より、本試験の無毒性量は推定できなかったとされている。

**3）イヌ 1 カ月間併用経口投与試験（4.2.3.2.5）**

雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 2 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、20/8、50/20、100/40、100/0 及び 0/40mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに充填して 33～35 日間経口投与し、20/8 及び 50/20mg/kg 群以外の投与群には、回復群として各群雌雄各 2 例

が追加され、14 日間休薬後の回復性が検討された。100/40mg/kg/日群の 2 例が投与期間中及び回復群の 1 例が回復期間初日に死亡し、0/40mg/kg/日群の 3 例が投与期間中に一般状態悪化のため切迫屠殺された。100/40 及び 0/40mg/kg/日投与群において、自発運動低下、脱水、黄色嘔吐物、流涎、努力呼吸、振戦及び不活発、体重及び摂餌量の減少、赤血球系パラメータ、血小板数及び赤血球分布幅の高値、血液生化学的検査においてアルカリホスファターゼ、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、グルコース、カリウム、総胆汁酸、総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの高値、ナトリウム及びクロールの低値、副腎相対重量の高値、小腸及び大腸粘膜の暗赤色化、タール様又は赤色内容物、胃粘膜の変色、舌、頬粘膜、食道及び胃における潰瘍、びらん及び上皮消失、小腸及び大腸における炎症、脾臓、胸腺及びリンパ節萎縮、骨髄細胞密度の低下、腎臓における急性尿細管壊死、尿細管拡張及び好塩基性尿細管等が認められ、100/40mg/kg/日群では舌、食道の暗赤色化及び上唇部に潰瘍も認められた。腎臓における急性尿細管壊死及び尿細管拡張は、プログアニル塩酸塩の溶解性が低く、脱水症状により血中及び尿中薬物濃度が上昇し、尿細管上皮にプログアニルが高濃度に蓄積された結果、生じたものと考えられている。なお、いずれの所見についても回復性が認められた。以上より、本試験の無毒性量は 50/20mg/kg/日と判断されている。

**4）イヌ 6 カ月間併用経口投与試験（4.2.3.2.6）**

雌雄ビーグル犬（各群雌雄各 4 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、10/4、20/8、50/20、50/0 及び 0/20mg/kg/日の用量で 26 週間経口投与し、10/4 及び 20/8mg/kg/日以外の群には、回復群として各群雌雄各 2 例が追加され、4 週間休薬後の回復性が検討された。一般状態の悪化及び死亡が 50/20 及び 0/20mg/kg/日群で認められたことから、50/20、50/0 及び 0/20mg/kg/日群では投与 5 週よりそれぞれ 40/16、40/0 及び 0/16mg/kg/日、投与 10 週よりそれぞれ 30/12、30/0 及び 0/12mg/kg/日に投与量が減量された。50/20 及び 0/20mg/kg/日群に死亡又は切迫屠殺がそれぞれ 3 例及び 4 例に認められ、死亡例では嘔吐、流涎、下痢、骨髄細胞密度の低下、胃腸炎及びリンパ組織の萎縮が認められた。50/20 及び 0/20mg/kg/日群で体重及び摂餌量減少が認められたが投与 10 週の投与量の最終減量以降は体重への影響は認められず、20/8mg/kg/日群では軟/液状便が認められた。50/20 及び 0/20mg/kg/日群で右心房の暗赤色化、肥厚・隆起及び右心房の線維性血管組織の増殖並びに胆嚢の一部赤色化が認められ、心臓の所見については 0/20mg/kg/日群では回復性が認められなかった。50/20 及び 0/20mg/kg/日群では、心臓病変の認められなかった動物で、心電図検査で影響が認められた。50/0mg/kg/日群の 2 例では心室性期外収縮が単発的に認められたが、アトバコン単剤の 6 カ月間反復投与毒性試験[67]では最高用量の 500mg/kg/日群で心電図検査の変化は認められていないことから、偶発的な所見と考えられ、投与との関連性は低いと判断されている。対照群（0/0mg/kg/日群）を含むすべての投与群で間質性肺炎が認められ、すべてのプログアニル塩酸塩群で、間質性肺炎の発現頻度及び程度の増加、胆管過形成及び胆嚢粘膜上皮萎縮が認められ、10/4mg/kg/日群を除くプログアニル塩酸塩投与群では腎盂腎炎又は間質性腎炎及び足に皮膚炎が認められ、腎炎及び皮膚炎を除き、いずれの所見も回復性は認められなかった。0/20mg/kg/日群の 1 例では脳に出血性変化を伴う多巣性壊死が認められたが、脳の多巣性壊死及び皮膚炎の毒性学的意義は不明とされている。胆管過形成はビーグル犬で自然発生的に認められる変化であること[68]及び血液生化学的検査において関連する検査値の変化が認められていないことから、胆管過形成については毒性学的に意義

67) 「サムチレール内用懸濁液 15%」の承認申請時資料。
68) 自然発生率は雄 6.7%、雌 13.3%とされている（日本毒性病理学会, *毒性病理組織学*, 2000）。

の低い所見であると判断されている。以上より、本試験の無毒性量は推定できなかったとされている。

**(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.2.1）**

遺伝毒性試験について、プログアニル塩酸塩の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（各群雌雄各 5 例）が実施され、いずれの試験においてもプログアニル塩酸塩の遺伝毒性は示されなかった。マウスを用いる骨髄小核試験では、プログアニル塩酸塩の毒性のために高用量での評価が実施できず、無影響量（45mg/kg）における暴露量と、ヒトにおける暴露量（MAL116441 試験）との比較では、約 0.1 倍とされているが、他の遺伝毒性試験成績が陰性であったこと等を踏まえ、アトバコン/プログアニル塩酸塩を今回申請された用法・用量で服用した場合のヒトにおける遺伝毒性のリスクは低いと判断されている。

**(4) がん原性試験**

がん原性試験について、プログアニル塩酸塩のマウス及びラットにおける 2 年間経口投与による試験が実施され、プログアニル塩酸塩はがん原性を有していないと判断されている。

**1) マウスにおけるがん原性試験（参考 4.2.3.4.1.1 及び 4.2.3.4.1.2）**

雌雄 CD-1 マウス［対照群（雌雄各 120 例）を除き、各群雌雄各 60 例］にプログアニル塩酸塩を 0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、4、8 及び 16mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与した。全投与群の雄及び 8mg/kg/日以上の群の雌で体重低値が認められたが、16mg/kg/日群の雌を除き、投与終了時のプログアニル塩酸塩投与群の体重は対照群と同程度であった。また 16mg/kg/日群の生存率は低く、16mg/kg/日群における途中死亡例では腎尿細管壊死の発現頻度の高値が認められた。本試験においてがん原性は認められなかった。

**2) ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1.3）**

雌雄 Wistar Han ラット［対照群（雌雄各 112 例）を除き、各群雌雄各 56 例］にプログアニル塩酸塩を 0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、4、8 及び 20mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与したところ、すべての投薬群で流涎並びに 4mg/kg/日以上の群の雌及び 20mg/kg/日投与群の雄で体重低値が認められたが、本試験においてがん原性は認められなかった。

**(5) 生殖発生毒性試験**

生殖発生毒性について、プログアニル塩酸塩のラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びにアトバコン及びプログアニル塩酸塩併用投与によるラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験成績が提出された。アトバコン及びプログアニル塩酸塩併用投与に関連する主な所見として、ウサギで母動物の死亡、自発運動低下、不活発、正向反射の消失及び運動失調並びに体重及び摂餌量の低値等が認められ、プログアニル塩酸塩投与に関連する主な所見として、ラットでは胎児の尿管拡張の発現率の高値が認められたが催奇形性は認められなかった。その他、母動物の一般状態、生殖能、胚・胎児の発生、出生児の生後発育及び生殖能に及ぼす毒性影響は認められず、ラットにおける胚・胎児発生に関する無毒性量（50/20mg/kg/日）及びウサギにおける胚・胎児発生に関する無毒性量（100/40mg/kg/日）とヒトにアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg/日（MAL116441 試験）投与時のプログアニ

ルの暴露量との比較[69]では、ラットで約 0.04 倍、ウサギで約 1.0 倍とされている。

**1)プログアニル塩酸塩のラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1.1)**

雌雄 SD ラット（各群雌雄各 30 例）にプログアニル塩酸塩を 0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、4、8 及び 16mg/kg/日の用量で、雄には交配前 29 日から剖検まで、雌には交配前 15 日～妊娠 7 日まで経口投与し、受胎能及び初期胚発生に関して検討された。16mg/kg/日群の雄では、投与 39、43 及び 67 日に体重増加量の低値が認められ、投与期間中の体重増加量は対照群と比較して低い傾向が認められた。一方、8mg/kg/日以上の群の雌では投与 1～4 日に体重増加量の高値が認められた。性周期、交尾・受胎率、黄体数及び着床数にプログアニル塩酸塩の影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に関して雄で 8mg/kg/日、雌で 16mg/kg/日及び雌雄受胎能に関して 16mg/kg/日と判断されている。

**2）アトバコン及びプログアニル塩酸塩併用投与による胚・胎児発生に関する試験**

**① ラットにおける試験（4.2.3.5.2.1）**

妊娠 SD ラット（各群 23～28 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、12.5/5、25/10、50/20、50/0 及び 0/20mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日まで経口投与し、胚・胎児発生に関して検討された。母動物については 50/20 及び 0/20mg/kg/日群のそれぞれ 2/27 及び 2/26 例で死亡が認められたが、死因は特定されていない。また、プログアニル塩酸塩が投与された群では投与後に流涎が認められ、用量依存的に発現頻度が増加した。胚・胎児については、0/20mg/kg/日群で尿細管拡張の発現率の高値が認められた。以上より、本試験の無毒性量は、母動物に関して 25/10mg/kg/日及び胚・胎児の発生に関して 50/20mg/kg/日と判断されている。

**② ウサギにおける試験（参考 4.2.3.5.2.2 及び 4.2.3.5.2.3）**

妊娠 NZW ウサギ（各群 16～21 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 0/0（媒体：0.25%メチルセルロース溶液）、25/10、50/20、100/40、100/0 及び 0/40mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 20 日まで経口投与し、胚・胎児発生に関して検討された。母動物については、投与に関連すると判断された死亡例[70]が、100/40、50/20、100/0 及び 0/40mg/kg/日群でそれぞれ 7/16 例、2/17 例、1/19 例及び 2/19 例認められており、100/40mg/kg/日群では自発運動低下、不活発、正向反射の消失及び運動失調、体重及び摂餌量の低値並びに胃びらんが認められた。胎児については、いずれの投与群においても影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は、母動物に関して 25/10mg/kg/日及び胚・胎児発生に関して 100/40mg/kg/日と判断されている。

**3）プログアニル塩酸塩のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3.1)**

妊娠 SD ラット(各群 28～30 例)にプログアニル塩酸塩を 0(媒体:0.25%メチルセルロース溶液)、4、8 及び 16mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から分娩 20～22 日まで経口投与し、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関して検討された。母動物では、すべての群で流涎が認められ、16mg/kg/日群

---

69) ラットの毒性試験における暴露量はラット 6 カ月間反復経口併用投与毒性試験の 0/20mg/kg 投与群の雌の投与 1 日目の $AUC_{0-24}$、臨床暴露量は日本人健康成人にアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を単回経口投与したときのプログアニルの $AUC_{0-inf}$（4.8μg・h/mL）が用いられた。

70) 誤投与によるものと判断されている死亡例を除く。

において妊娠 9～10 日に体重増加量低値が認められたが、妊娠 10 日以降には体重増加量に変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。F1 出生児では影響が認められず、F2 出生児ではすべての群で死亡数又は食殺による不明動物数の高値が認められたが、用量依存的な所見ではなく、各群 1～2 例の F1 母動物に限定されており、8 及び 16mg/kg/日群の 4 日生存率（それぞれ 94.1 及び 94.6%）は試験実施施設の背景データ（92.6～100%）の範囲内であったことから、プログアニル塩酸塩投与に関連する影響とは判断されていない。以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に対して、いずれも 16mg/kg/日と判断されている。

### （6）その他の毒性試験

#### 1）代謝物シクログアニルの遺伝毒性試験（4.2.3.7.5.1～4.2.3.7.5.3）

プログアニル塩酸塩の活性代謝物であるシクログアニルは DHFR 阻害作用を有しており、他の DHFR 阻害薬では細胞内ヌクレオチド含有量の恒常性維持機能の低下による DNA 修復及び複製エラーに基づくと考えられる遺伝毒性が示されると報告されている[71] ことから、シクログアニルの遺伝毒性試験成績が提出された。

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であったが、マウスリンフォーマ TK 試験では S9mix 非存在下では 3 時間処理で 0.2μg/mL 以上、24 時間処理で 0.075 μg/mL 以上及び S9mix 存在下では 3 時間処理で 1 μg/mL 以上で突然変異頻度の増加が認められ、マウスを用いる骨髄小核試験では 150mg/kg/日以上の群（2 日間投与）で染色体異常誘発能が認められた。これらの陽性結果は、DHFR 阻害に起因する活性葉酸不足を補うためにフォリン酸の添加又は前投与により、消失又は減弱したことから、DNA に対する直接の影響によるものではないと判断されている。マウスリンフォーマ TK 試験において 24 時間処理で陽性結果が認められなかったシクログアニルの最高用量 0.05μg/mL は、ヒトにおけるシクログアニルの暴露量[72] （MAL116441 試験）と比較して約 0.5 倍であり、十分な安全域は得られなかったものの、マウス骨髄小核試験の無影響量（50mg/kg）における暴露量と比較すると、8.2 倍であり、細菌を用いる復帰突然変異試験（最高 5000μg/プレート）でも陰性であったことから、臨床におけるシクログアニルの遺伝毒性リスクは低いと判断されている。

#### 2）不純物の安全性評価

##### ① アトバコンの不純物について

アトバコンの原薬中に含まれる不純物の安全性については、「サムチレール内用懸濁液 15%」（平成 24 年 1 月 18 日承認）の承認申請時に評価されている。

##### ② プログアニル塩酸塩の不純物について

プログアニル塩酸塩の原薬中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値（0.15%）[73] を超えて規格設定されている類縁物質である gsk001*（規格値 [redacted]%以下）の安全性について、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の無毒性量及びマウスを用いる骨髄小核試験の陰性用量におけ

---

71) Kasahara Y et al, *Mutation Research*, 319: 143-149, 1993、Kasahara Y et al, *Mutation Research*, 280: 117-128, 1992

72) 臨床暴露量は日本人健康成人にアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を単回経口投与したときのシクログアニルの $C_{max}$（86.0ng/mL）が用いられた。

73) 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」（平成 14 年 12 月 16 日付 医薬審発第 1216001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）参照

* 新薬承認情報提供時に置き換え

る gsk001* の暴露量は、ヒト推定最大暴露量を上回っていたことから、安全性は確認されたと判断されている。

プログアニル塩酸塩の原薬は、[redacted]、[redacted]及び [redacted]を出発物質として合成され、[redacted]は、遺伝毒性を有することが知られている（規格値[redacted]%以下）。ヒトにおける推定最大暴露量は 40μg/日（体重 50kg と仮定すると 0.8μg/kg/日）と推定され、マウスを用いる骨髄小核試験において 300mg/kg 群で小核出現頻度の増加が示されたとの報告[74)]によると、本試験における陰性用量 200mg/kg はヒトにおける推定最大暴露量の 250000 倍に相当することから、遺伝毒性のリスクは極めて低いと判断されている。

＜審査の概略＞

**（1）反復投与毒性試験の投与期間について**

機構は、本剤はヒトに対するマラリア予防における投与期間は、6 カ月以上長期投与される可能性があると考えるが、反復投与毒性試験ではイヌにおいて 6 カ月を超える反復投与毒性試験が実施されていないことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

アトバコン/プログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 カ月間併用反復投与試験では、プログアニル塩酸塩投与群で、低用量から肝臓、胆嚢及び肺に悪影響が認められたことから、無毒性量を推定することはできなかったものの、低用量群（10/4mg/kg/日）におけるプログアニルの $AUC0_{0\text{-}\tau}$ は、日本人健康成人にアトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg/日を単回経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$（MAL116441 試験）の約 1.6～1.9 倍であることから、6 カ月間を超える長期反復投与毒性試験を実施しても、ヒトでの安全性を担保することは困難と考える。

以上より、プログアニル塩酸塩を投与した 6 カ月間までの反復投与毒性試験において、毒性プロファイルは明らかになっており、6 カ月を超える長期反復投与毒性試験を実施しても、新たに有益な情報は得られないものと考える。

機構は、申請者の説明は理解できるものであり、6 カ月を超える反復投与毒性試験を実施しなかったことは受け入れ可能と考える。なお、本剤の長期投与時のヒトでの安全性及び長期投与の可否については海外における本剤の臨床使用成績を踏まえ、「4．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＞（4）安全性について」の項にて議論することとしたい。

**（2）シクログアニルの安全性評価について**

機構は、ラットにおける反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験ではプログアニル塩酸塩投与時にシクログアニルの血漿中濃度は定量限界未満であったことから、シクログアニルの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

ラットにおける反復併用投与試験では、プログアニル塩酸塩投与群で胃腸管（盲腸炎、盲腸粘膜上皮消失及び胃びらん）及び腎臓（腎尿細管拡張・鉱質円柱及び好塩基性尿細管）に影響が認められた。プログアニル塩酸塩投与群のイヌでも同様に胃腸管及び腎臓に変化が認められ、その他に骨髄、脾臓、

74) WHO, 4-Chloroaniline.*Concise International Chemical Assessment Document* 48, 2003

＊新薬承認情報提供時に置き換え

胸腺、リンパ節、胆嚢、肺及び心臓等にも毒性所見が認められた。認められたこれらの影響は、アトバコン単独投与群で認められなかったことから、プログアニル塩酸塩に起因する毒性所見と考える。なお、雄性ラットにパモ酸シクログアニルを致死量に近い用量である 200 及び 250mg/kg/日で単回腹腔内投与した報告[75]において、体重減少、ヘマトクリット及びヘモグロビン増加、好中球比の増加並びに病理組織学的に腸管（変性）、骨髄（細胞低形成）、リンパ組織（リンパ球数減少）及び精巣（精細管萎縮）への影響等が認められており、アトバコン/プログアニル塩酸塩のイヌを用いた反復併用投与毒性試験においても、同様の毒性所見が認められている。以上より、イヌを用いた反復併用投与毒性試験のプログアニル塩酸塩投与群で認められた変化に対するシクログアニルの関与は明確にはなっていないものの、少なくとも骨髄及びリンパ組織に対する影響にシクログアニルが関与している可能性が高いと考える。

生殖発生毒性試験について、ラットを用いたプログアニル塩酸塩のいずれの試験でもシクログアニルの生殖発生毒性は評価することは困難と考えるが、25～30mg/kg/日のシクログアニルを妊娠 1 及び 7～13 日のラットに経口投与した報告[76]では、妊娠 1 日に投与した群では胚死亡が認められた一方で、妊娠 9 及び 13 日に投与した群では胚・胎児発生に悪影響は認められていないことから、シクログアニルは卵割期に悪影響を及ぼすと考えられる。さらに、ウサギ及びイヌではシクログアニルが検出されており、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児に対する影響は認められず、ウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 100/40mg/kg/日）におけるシクログアニルの暴露量は、日本人健康成人に本剤 1000/400mg/日単回経口投与時の暴露量（MAL116441 試験）の約 1.8 倍であり、臨床暴露量以上であった。また、イヌの 6 カ月間反復併用投与毒性試験では、雌雄生殖器に投与による明らかな影響は認められず、雌雄生殖器に対する無影響量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 50/20mg/kg/日）におけるシクログアニルの暴露量は、日本人健康成人に本剤 1000/400mg/日単回経口投与時の暴露量（MAL116441 試験）の約 1.2 倍であり、臨床暴露量以上であった。

臨床試験における妊婦に本剤投与時の安全性は検討していないが、海外市販後の自発報告では、本剤の妊娠時の母体への暴露（24 件）及び妊娠時の胎児への暴露（14 件）、小児用錠剤[77]の妊娠時の胎児への暴露（11 件）が報告されている[78]。また、海外市販後の安全性情報（1996 年 10 月 16 日～2012 年 3 月 31 日）では、「生殖系および乳房障害」の「性機能および生殖能障害」に分類される有害事象として、性機能不全 1 件及び男性不妊症 1 件が報告されているが、海外臨床試験では「生殖系および乳房障害」に分類される副作用は報告されておらず、関連性の否定されていない重篤な有害事象や海外の添付文書でも生殖器に関する副作用は記載されていない。

以上より、アトバコン/プログアニル塩酸塩のラットを用いた生殖発生毒性試験ではシクログアニルの生殖発生毒性を評価することは困難であるが、イヌの反復併用投与試験及びウサギの胚・胎児発生に関する試験ではシクログアニルが検出されており、これらの試験によりシクログアニルの生殖発生毒性に対する影響は評価されていると判断した。なお、シクログアニルはラットの妊娠初期に影響を及ぼす可能性が報告されていることから、本剤の添付文書案において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。」と注意喚起する予定である。

---

75) Kaump DH et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 7: 781-793, 1965
76) Chebotar NA, *Bull Exp Biol Med*, 77: 646, 1974
77) 欧米においてマラロン小児用錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 62.5/25mg/錠）が販売されている。
78) CTD5.3.6.1：PSUR（2010 年 11 月 1 日～2011 年 10 月 31 日）

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

**(3) 間質性肺炎の増悪及び心臓の線維性血管組織増殖について**

機構は、イヌにおける 6 カ月間併用投与毒性試験において、プログアニル塩酸塩投与群で間質性肺炎の増悪及び心臓の右心房に線維性血管組織増殖が認められたことから、ヒトでのリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

イヌにおける 6 カ月間併用投与毒性試験において、間質性肺炎は対照群を含めたすべての投与群で認められ、対照群と比較してプログアニル塩酸塩投与群の発現頻度は高く、症状の増悪が認められ、すべての投与群で明らかな回復性は認められなかった。当該試験の実施当時の背景データは得られていないが、20[redacted]～20[redacted] 年の背景データでは約 28%に間質性肺炎が認められていることから、間質性肺炎は自然発生的に認められる所見と考えたが、投薬により増悪すると判断した。なお、当該試験では呼吸異常は観察されておらず、間質性肺炎の発現頻度と体重及び摂餌量の変動に関連は認められなかったことから、その程度は臨床症状に影響を及ぼすような重度なものではないと考える。

次に、アトバコン/プログアニル塩酸塩 50/20 及び 0/20mg/kg/日群で認められた心臓の線維性血管組織増殖は、アトバコン単独群では認められなかったことから、プログアニル塩酸塩による変化と考えられるが、本所見の発現機序は明確にはなっていない。また、本所見は発現頻度及び程度ともにアトバコンの併用投与による明らかな増強は認められておらず、0/20mg/kg/日群で休薬期間終了時にも雌雄各 1 例に認められたが、これらの動物の心電図検査における影響は認められていない。なお、アトバコン/プログアニル塩酸塩 50/20 及び 0/20mg/kg/日群におけるプログアニルの暴露量は、日本人健康成人に本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg/日）を単回経口投与したときの暴露量（MAL116441 試験）の約 1.8 及び 1.3 倍であった。

本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg/日）を投与した海外臨床試験では間質性肺炎の発現は認められておらず、心臓（バイタルサイン及び心臓障害）に関連する副作用として起立性低血圧 1.4%（6/436 例）、高血圧 0.2%（1/436 例）及び動悸 1.8%（8/436 例）が治療を目的とした海外臨床試験で認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。なお、身体所見及びバイタルサインについては、本剤に関連する有害事象は認められていない。また、海外市販後の安全性情報（1996 年 10 月 16 日～2012 年 3 月 31 日）では、間質性肺疾患 1 件、頻脈 10 件、動悸 7 件、心房細動 5 件、不整脈 4 件等が報告されているが、当該期間に予防で使用された推定量（約 12,480,235 コース）と比較して報告数は少数と考えた。

以上より、本剤がヒトで間質性肺炎を起こす又は増悪させる可能性は低いと考える。また、臨床試験で報告された心臓に関連する有害事象は軽度又は中等度であり、製造販売後においても少数の報告であったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、間質性肺炎の患者に本剤が投与された場合に、間質性肺炎が増悪する可能性は否定できないこと、心臓の線維性血管組織増殖については、イヌにおける 1 カ月反復投与毒性試験で認められておらず、6 カ月反復投与毒性試験で認められたことから、長期投与によりリスクが増大する可能性が考えられ、本剤はヒトで長期投与されることが想定されること、発現機序が不明であり、回復性が認められていないこと及び本所見が認められた用量におけるイヌの暴露量は日本人健康成人に本剤 1000/400mg/日単回経口投与時暴露量と同程度であることを踏まえ、添付文書においてこの事実を情報

提供すべきと考える。

## 4. 臨床に関する資料

### （ｉ）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

**＜提出された資料の概略＞**

マラロン配合錠（本剤）は、1 錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩 100mg を含有する配合錠であり、申請製剤は海外製造販売用製剤と同一である。海外臨床試験では [redacted] 社（以下、[redacted] 社）又は [redacted] 社（以下、[redacted] 社）で製造されたプログアニル塩酸塩が用いられ、海外市販用製剤は [redacted] 社で製造されたプログアニル塩酸塩を含有した製剤である。生物薬剤学試験として、海外製造販売用製剤と各成分単剤を併用した単回経口投与試験、[redacted] 社及び [redacted] 社で製造されたプログアニル塩酸塩を含有した配合錠を用いた単回経口投与試験の 2 試験が実施された。血漿中濃度の測定（測定対象：アトバコン、プログアニル及びシクログアニル）には、高速液体クロマトグラフィー紫外吸光法（HPLC-UV 法）が用いられた[79)]。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

**（1）海外製造販売用製剤と各成分単剤及び海外臨床試験製剤の単回投与試験（参考 5.3.1.1.1：115-132 試験＜1994 年 4～7 月＞、参考 5.3.1.2.1：MALB1002 試験＜19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月＞）**

外国人健康成人男女 26 例（薬物動態解析対象 25 例）を対象に、バイオアベイラビリティ（BA）の検討を目的に、非盲検 3 期交叉比較試験（休薬期間：3 週間以上）が実施された。

用法・用量として本剤 4 錠及び各成分単剤それぞれ 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg）を絶食下で単回経口投与した。

各成分併用に対する本剤投与後の最高血漿中濃度（$C_{max}$）及び投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の比及びその 90%信頼区間は、アトバコンでそれぞれ 1.01［0.88, 1.16］及び 0.98［0.86, 1.11］、プログアニルで 1.00［0.95, 1.05］及び 0.95［0.92, 0.99］であり、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（Vz/F）は単剤併用時といずれも同程度であった。

また、外国人健康成人男女 43 例を対象に、生物学的同等性の検討を目的としたランダム化非盲検交叉比較試験（休薬期間：3 週間以上）が実施された。

用法･用量として臨床試験製剤及び製造販売用製剤 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）が食後に単回経口投与された。

臨床試験製剤に対する製造販売用製剤投与後の $C_{max}$ 及び最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）の比及びその 90%信頼区間は、アトバコンで 0.96［0.88, 1.04］及び 0.86［0.79, 0.94］、プログアニルで 0.97［0.92, 1.02］及び 1.06［1.00, 1.12］であり、アトバコンの $C_{max}$ 及びプログアニルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は生物学的同等性基準（0.8～1.25）の範囲内であったが、アトバコンの $AUC_{0\text{-}t}$ はわずかに逸脱しているものの、臨床的に問題はないと考えられた。

以上より、海外製造販売用製剤と各単剤併用時の相対 BA 及び海外臨床試験製剤と製造販売用製剤は生物学的に同等であると申請者は説明している。

---

79) 血漿中アトバコンの定量下限は 0.1μg/mL、血漿中プログアニル及びシクログアニルの定量下限は 5ng/mL であった

＜審査の概略＞

**（1）食事の影響について**

機構は、本剤の食事の影響について、以下のように考える。

本申請において、食事の影響に関する検討は実施されていないものの、本剤は、アトバコン及びプログアニル塩酸塩の配合剤であり、プログアニル塩酸塩については、絶食下で投与された 115-132 試験及び食後投与された MALB1002 試験におけるプログアニルの薬物動態パラメータを同一の投与量に換算して算出した場合、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に大きな差異はないと考えられること及び食事の有無にかかわらず速やかに吸収されることが報告[80)]されている。一方で、アトバコンについては、脂溶性が高く、食後投与により吸収量の増加が認められていることを踏まえると、本剤の投与時期を食後と設定することに大きな問題はないと考える。

**（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要**

＜提出された資料の概略＞

本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人を対象とした単回投与試験 1 試験、外国人健康成人、高齢者、腎機能障害者及び肝機能障害者を対象とした単回投与試験 4 試験、薬物相互作用試験 1 試験及び成人及び小児を対象とした反復投与試験 5 試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

**（1）ヒト生体試料を用いた試験**

ヒト生体試料を用いた血漿タンパク結合率及び結合置換に関する *in vitro* 試験及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験が実施された［詳細は、「3．非臨床に関する資料、（ⅱ）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）分布及び（3）代謝」の項参照］。アトバコンについては、「サムチレール内用懸濁液 15%」（平成 24 年 1 月 18 日承認）の承認申請時に評価されている。

**（2）健康成人における検討**

**1）日本人健康成人を対象とした単回投与試験（5.3.3.1.4：MAL116441 試験＜2012 年 4～5 月）**

日本人健康成人男性 30 例（各群 10 例）を対象に、本剤 4 錠、アトバコン内用懸濁液 1 包又は 2 包（それぞれアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg、アトバコン 750mg 及び 1500mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本剤投与時のアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中アトバコン濃度は、投与後約 3 時間で $C_{max}$ に達し 336 時間までに $C_{max}$ の約 2.2～2.5%まで低下した。

**表　日本人健康成人男性における血漿中アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態パラメータ（10 例）**

| パラメータ | アトバコン | プログアニル | シクログアニル |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 7.28 ± 2.87 | 0.36 ± 0.09 | 0.09 ± 0.05 |
| $t_{max}$（h）[a)] | 3［2, 4］ | 3［2, 6］ | 6［4, 8］ |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） | 466.68 ± 200.61 | 4.84 ± 1.57 | 1.40 ± 0.60 |
| $t_{1/2}$（h） | 69.5 ± 19.6 | 18.0 ± 3.4 | 18.6 ± 4.8 |

a）中央値（範囲）

本剤が投与された被験者 10 例における CYP2C19 の遺伝子型[81)]の内訳は、Extensive Metabolizer（EM）

80) Patel SN, Kain KC. *Expert Rev Anti Infect ther*, 3(6), 849-861, 2005

81) CYP2C19 遺伝子多型における EM、IM 及び PM は、exon 5 及び exon 4 に存在する SNP である*2 及び*3 を測定し、EM は*1/*1、IM は*1/*2 又は*1/*3、PM は*2/*2、*2/*3 及び*3/*3 と分類した。

4 例、Intermediate Metabolizer（IM）4 例及び Poor Metabolizer（PM）2 例であり、血漿中プログアニル及びシクログアニルの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、CYP2C19 の PM では、EM 及び IM より血漿中プログアニルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が高値を示し、血漿中シクログアニルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が低い傾向が認められており、消失半減期（$t_{1/2}$）は PM で約 7～10 時間延長した。

**表　CYP2C19 の遺伝子型による血漿中プログアニル及びシクログアニルの薬物動態パラメータ**

| パラメータ | プログアニル | | | シクログアニル | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | EM（4 例） | IM（4 例） | PM（2 例） | EM（4 例） | IM（4 例） | PM（2 例） |
| $C_{max}$（μg/mL） | 0.37 ± 0.09 | 0.33 ± 0.09 | 0.42 ± 0.12 | 0.14 ± 0.03 | 0.07 ±0.01 | 0.01 ± 0.001 |
| $t_{max}$（h）[a)] | 2.5［2, 4］ | 3［2, 6］ | 4［4］ | 6［6, 8］ | 5［4, 6］ | 6［6］ |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） | 3.97 ± 0.60 | 4.41 ± 0.31 | 7.43 ± 1.91 | 1.92 ± 0.32 | 1.34 ± 0.20 | 0.46 ± 0.04 |
| $t_{1/2}$（h） | 16.2 ± 2.4 | 17.2 ± 2.1 | 23.3 ± 2.0 | 16.4 ± 3.4 | 16.9 ± 2.0 | 26.5 ± 1.7 |

a）中央値（範囲）

**2）外国人健康成人を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.1.1：H58-001 試験<19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月＞）**

外国人健康成人男性 6 例を対象に、アトバコン錠 25、75、225、450 及び 750mg を絶食下で単回漸増経口投与（休薬期間：2 週間以上）したときの薬物動態が検討された。

アトバコンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中アトバコン濃度推移は二峰性を示し、それぞれ投与約 1～8 時間後及び約 24～96 時間後に血漿中濃度のピークを認め、AUC は 25～450mg の範囲で投与量に比例して増加したが、750mg では投与量の増加比を下回った。各投与量における $t_{1/2}$ は約 3 日であった。

**表　外国人健康成人男性にアトバコン錠を単回経口投与したときの血漿中アトバコンの薬物動態パラメータ（6 例）**

| 投与量（mg） | $C_{max}$（μg/mL） | $t_{max}$（h） | AUC（μg･h/mL） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|
| 25 | 0.15 ± 0.05 | 17.27 ± 30.76 | 13.9 ± 2.9 | 58.3 ± 17.9 |
| 75 | 0.28 ± 0.10 | 29.60 ± 30.37 | 33.9 ± 22.7 | 71.9 ± 20.2 |
| 225 | 0.69 ± 0.20 | 34.74 ± 30.60 | 84.75 ± 43.1 | 74.3 ± 26.9 |
| 450 | 1.28 ± 0.57 | 25.23 ± 22.56 | 205.8 ± 186.8 | 70.2 ± 28.1 |
| 750 | 1.58 ± 0.77 | 34.67 ± 39.23 | 216.7 ± 96.2 | 84.1 ± 21.4 |

**3）熱帯熱マラリア原虫を感染させた外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考 5.3.5.1.9：MALB2002 試験＜1996 年 9 月～1997 年 10 月＞）**

熱帯熱マラリア原虫を感染させた健康成人 16 例（高用量群 6 例、低用量群 6 例及びプラセボ群 4 例）を対象に、アトバコンの高用量［アトバコン錠 750mg を感染前日から 1 日 1 回（QD）7 日間］及び低用量（アトバコン錠 250mg を感染前日に単回）を食後に経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　アトバコン錠を単回及び反復経口投与したときの血漿中アトバコンの薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 低用量群（6 例） | 高用量群（6 例） |
|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 0.61 ± 0.38 | 5.03 ± 1.50 |
| $AUC_{0\text{-}6.5day}$（μg･day/mL） | 2.39 ± 1.55 | 20.1 ± 7.0 |
| $AUC_{6.5\text{-}11.5day}$（μg･day/mL） | 0.72 ± 0.52 | 13.9 ± 3.8 |
| $t_{1/2}$（day） | 3.6 ± 0.6 | 3.9 ± 1.9 |

**4）外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考 5.3.5.1.10：MALB3001 試験＜1997 年 2 月～1997 年 7 月＞）**

熱帯熱マラリアの高流行地域であるザンビア在住の成人を対象に、本剤 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を TID にて、食後に 3 日間経口投与後に本剤 1 錠を QD にて 10 週間以上食後に経口投与したときの薬物動態が検討された。

アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの定常状態時血漿中濃度（$C_{ss}$）[82] は、それぞれ 2.07 ± 1.17μg/mL、26.8 ± 14.0ng/mL、10.9 ± 5.59ng/mL であった。

**5）抗マラリア抗体を有していない外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.1.3：MAL30014 試験＜2004 年 4 月～2004 年 5 月＞）**

抗マラリア抗体を有していない健康成人 16 例を対象に、本剤 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）を QD にて、8 日間、食後に経口投与したときの薬物動態が検討された。

投与 8 日目の投与 24 時間後におけるアトバコンの $C_{ss}$ の中央値及び範囲は 3.0［2.2, 6.0］μg/mL、投与 3 日目のプログアニル及びシクログアニルの $C_{ss}$ の中央値及び範囲は、それぞれ 29［13, 107］ng/mL 及び 9.0［5.0, 16.0］ng/mL であった。

**（3）患者における検討**

**1）急性熱帯熱マラリア小児患者を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.2.1：115-123 試験＜1994 年 6 ～1995 年 2 月＞、参考 5.3.3.3.2：MALB3003 試験＜1997 年 1 月～1997 年 7 月＞）**

タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者（5～12 歳）9 例[83] を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩を小児の体重に基づき（11～20kg：250/100mg、20～30kg：500/200mg 及び 30～40kg：750/300mg）、QD にて食後に 3 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　5～12 歳の熱帯熱マラリア小児患者における薬物動態パラメータ（9 例）**

| パラメータ | アトバコン | プログアニル | シクログアニル |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 2.81 ± 1.44 | 244 ± 92 | 35.6 ± 23.3 |
| $t_{max}$（h） | 11.4 ± 7.6 | 8.0 ± 3.0 | 7.5 ± 2.8 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） | 161.8 ± 126.9 | 4646 ± 1226 | 787± 397 |
| $t_{1/2}$（h） | 31.8 ± 8.9 | 14.9 ± 3.3 | 14.6 ± 2.6 |

熱帯熱マラリアの高流行地域に在住の小児 265 例[84] を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩を小児の体重に基づき（11～20kg：62.5/25mg、20～30kg：125/50mg、30～40kg：187.5/75mg 及び 40kg 超：250/100mg）、QD にて食後に 6 及び 12 週間予防経口投与したときの血漿中アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの $C_{ss}$ が検討された。

結果は下表のとおりであり、各薬物濃度は投与 6 週後でほぼ定常状態に達した。

**表　本剤を経口投与した際の小児におけるアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの $C_{ss}$**

| 投与期間（週） | 測定薬物 | 例数 | $C_{ss}$ |
|---|---|---|---|
| 6 | アトバコン（μg/mL） | 117 | 3.5 ± 1.9 |
| | プログアニル（ng/mL） | 95 | 18.8 ± 10.7 |
| | シクログアニル（ng/mL） | 50 | 9.1 ± 4.1 |
| 12 | アトバコン（μg/mL） | 115 | 2.6 ± 1.4 |
| | プログアニル（ng/mL） | 79 | 21.3 ± 21.1 |
| | シクログアニル（ng/mL） | 35 | 8.9 ± 4.1 |

**（4）内因性要因の検討**

**1）健康高齢者及び若年者を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.3.1：MAL10907 試験＜1999 年 2 月～1999 年 3 月）**

---

[82] $C_{ss}$ の検体採取時点の中央値は投与後約 23 時間であった。アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの血漿サンプルとして、それぞれ 143 サンプル（100 例）、129 サンプル（95 例）及び 103 サンプル（95 例）が得られた。

[83] 9 例（男児 5 例及び女児 4 例）の年齢及び体重は、それぞれ 9 ± 2 歳及び 25 ± 5kg であった。

[84] 本剤群 125 例（男児 65 例及び女児 60 例）及びプラセボ群 140 例（男児 67 例及び女児 73 例）であり、年齢及び体重の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ本剤群 9 ± 3 歳、プラセボ群 10 ± 2.9 歳及び本剤群 29 ± 11.2kg、プラセボ群 31 ± 12.5kg であった。

外国人健康高齢者（65～79 歳）及び健康若年者（30～45 歳）各 13 例を対象に、本剤 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　外国人高齢者及び若年者における薬物動態パラメータ**

| 薬物 | パラメータ | 高齢者（13 例） | 若年者（13 例） | 高齢者/若年者 c) |
|---|---|---|---|---|
| アトバコン | $C_{max}$（μg/mL）a) | 2.80 | 2.14 | 0.88［0.57, 1.36］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 3.0［2.0, 12.0］ | 2.0［1.0, 4.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL）a) | 301.03 | 151.51 | 1.29［0.82, 2.05］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 108.0 | 73.2 | 1.77［1.06, 2.96］ |
| プログアニル | $C_{max}$（ng/mL）a) | 182.0 | 156.1 | 1.31［0.89, 1.93］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 4.0［2.0, 6.0］ | 3.0［1.0, 4.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）a) | 2805.3 | 2073.0 | 1.23［0.73, 2.09］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 14.6 | 15.6 | 0.78［0.53, 1.14］ |
| シクログアニル | $C_{max}$（ng/mL）a) | 70.2 | 57.0 | 1.83［1.08, 3.10］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 8.0［3.0, 16.0］ | 4.0［3.0, 8.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）a) | 1546.4 | 760.0 | 2.36［1.70, 3.28］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 11.9 | 7.8 | 1.37［0.78, 2.41］ |

a）幾何平均　b）中央値［範囲］
c）集団（高齢者又は若年者）、$CL_{cr}$及び体重を共変量とした共分散分析モデル［90%信頼区間］

シクログアニルと比較してプログアニルの薬物動態の差異が顕著でない理由は、プログアニルからシクログアニルへの代謝が 4-chlorophenylbiguanide への副次的な代謝経路へと入れ替わることによるものと申請者は説明している。

**2）重度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.3.3 : MAL10908 試験＜1999 年 5 月～2000 年 2 月＞）**

外国人腎機能障害者［クレアチニンクリアランス（$CL_{cr}$）：<30mL/min］及び健康成人各 13 例を対象に、本剤 2 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　外国人腎機能障害者及び健康成人における薬物動態パラメータ**

| 薬物 | パラメータ | 腎機能障害者（13 例） | 健康成人（13 例） | 腎機能障害者/健康成人 c) |
|---|---|---|---|---|
| アトバコン | $C_{max}$（μg/mL）a) | 1.33 | 3.15 | 0.36［0.16, 0.80］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 4.0［2.0, 48.0］ | 3.0［1.0, 4.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL）a) | 116.0 | 260.9 | 0.46［0.17, 1.24］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 78.2 | 88.7 | 0.79［0.45, 1.40］ |
| プログアニル | $C_{max}$（ng/mL）a) | 260.9 | 220.5 | 0.84［0.52, 1.37］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 4.0［2.0, 6.0］ | 3.0［1.0, 4.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）a) | 3102 | 10554 | 1.87［0.71, 4.94］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 38.5 | 15.7 | 1.60［0.77, 3.30］ |
| シクログアニル | $C_{max}$（ng/mL）a) | 112.1 | 73.0 | 1.15［0.39, 3.43］ |
| | $t_{max}$（h）b) | 24.0［6.0, 48.0］ | 6.0［4.0, 8.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）a) | 8063.1 | 1131.5 | 2.59［1.10, 6.10］ |
| | $t_{1/2}$（h）a) | 36.7 | 11.3 | 1.56［0.80, 3.06］ |

a）幾何平均　b）中央値［範囲］
c）集団（腎機能障害者又は健康成人）、$CL_{cr}$及び体重を共変量とした共分散分析モデル［90%信頼区間］

重度の腎機能障害者（$CL_{cr}$：<30mL/min）では、健康成人と比較して薬物動態パラメータの変動が大きく、アトバコンの $C_{max}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$はそれぞれ 64%及び 54%減少した。プログアニル及びシクログアニルの消失半減期はそれぞれ延長した。なお、軽度（$CL_{cr}$：50～70mL/min）から中等度（$CL_{cr}$：30～50mL/min）の腎機能障害者では、経口投与後のアトバコン、プログアニル及びシクログアニルのクリアランスや AUC は健康成人で認められた値の範囲内であったと報告されている [80)]。

**3）軽度～中等度肝機能障害者を対象とした単回投与試験（参考 5.3.3.3.4：MAL10909 試験＜1999 年 4 月～2000 年 2 月＞）**

軽度～中等度の外国人肝機能障害者（Child Pugh 分類：軽度 5～6：9 例、中等度 7～9：4 例）及び健康成人 13 例を対象に、本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）を食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　外国人肝機能障害者及び健康成人における薬物動態パラメータ**

| 薬物 | パラメータ | 肝機能障害者（7～13 例） | 健康成人（13 例） | 肝機能障害者/健康成人 c) |
|---|---|---|---|---|
| アトバコン | $C_{max}$（μg/mL） a) | 2.11 | 2.52 | 0.83［0.65, 1.06］ |
| | $t_{max}$（h） b) | 4.0［2.0, 24.0］ | 4.0［2.0, 8.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） a) | 247.7 | 254.9 | 0.99［0.73, 1.34］ |
| | $t_{1/2}$（h） a) | 103.5 | 88.5 | 1.18［0.96, 1.46］ |
| プログアニル | $C_{max}$（ng/mL） a) | 222.1 | 178.6 | 1.24［1.00, 1.55］ |
| | $t_{max}$（h） b) | 4.0［2.0, 8.0］ | 3.0［2.9, 6.0］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL） a) | 4743.8 | 2577.7 | 1.85［1.46, 2.33］ |
| | $t_{1/2}$（h） a) | 22.6 | 17.8 | 1.28［1.02, 1.61］ |
| シクログアニル | $C_{max}$（ng/mL） a) | 31.2 | 86.0 | 0.35［0.24, 0.50］ |
| | $t_{max}$（h） b) | 6.0［4.0, 8.1］ | 6.0［6.0, 8.1］ | - |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL） a) | 468.5 | 1400.0 | 0.32［0.22, 0.45］ |
| | $t_{1/2}$（h） a) | 12.2 | 13.0 | 0.86［0.49, 1.48］ |

a）幾何平均　b）中央値［範囲］
c）集団（肝機能障害者又は健康成人）、$CL_{cr}$及び体重を共変量とした共分散分析モデル［90%信頼区間］

以上より、軽度～中等度の肝機能障害者での $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は健康成人と同様であったことから、本剤の用量調節は不要であると申請者は説明している。なお、中等度の肝機能障害者では血漿中にシクログアニルが検出されなかったが、プログアニルの暴露量は大きく増加しなかったことから、薬理作用を示さない 4-chlorophenylbiguanide への副次的な代謝経路が優位になった可能性が考えられると申請者は説明している。

**（5）薬物相互作用の検討（参考 5.3.3.1.2：115-133 試験＜1995 年 4 月～1995 年 7 月＞）**

外国人健康成人男女 18 例を対象に、3 期交叉比較法（休薬期間：3 週間）にてアトバコン 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 1000/400mg）を食後に QD にて 3 日間経口投与したときの薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであった。

**表　アトバコン及びプログアニル塩酸塩の薬物相互作用の検討**

| | パラメータ | 単独群 | 本剤群 |
|---|---|---|---|
| アトバコン | $C_{max}$（μg/mL） | 10.7 | 11.7 |
| | $t_{max}$（h） a) | 3［2.0, 4.0］ | 3［2, 4］ |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） | 581 | 541 |
| | $t_{1/2}$（h） | 59.7 | 50.5 |
| プログアニル | $C_{max}$（ng/mL） | 561.9 | 520.7 |
| | $t_{max}$（h） a) | 3［2.0, 4.0］ | 3［2, 6］ |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL） | 6699 | 6164 |
| | $t_{1/2}$（h） | 13.9 | 14.7 |
| シクログアニル | $C_{max}$（ng/mL） | 102.8 | 98.6 |
| | $t_{max}$（h） a) | 6［4, 8］ | 6［4.0, 8.0］ |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL） | 1558 | 1337 |
| | $t_{1/2}$（h） | 12.0 | 12.6 |

a）中央値［範囲］

以上より、健康成人の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、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態は、単独投与時と比較して明確な変化は認められないと考えら

れたと申請者は説明している。

**（6）QT 延長リスクについて**

アジア人のマラリア患者にアトバコン及びプログアニル塩酸塩（それぞれ 15 及び 8mg/kg/日）を 3 日間経口投与したときの心電図が検討された結果、心毒性を示さないことが報告されている[85)]。また、アトバコンとプログアニル塩酸塩はアモジアキンやハロファントリンと異なり、心臓に対する副作用は特段認められていない[86)]。さらに、日本人の熱帯熱マラリアの成人患者 20 例に本剤 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を、小児患者 3 例に本剤 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）をそれぞれ QD にて 3 日間経口投与したとき、心血管系に対する有害事象は報告されていない[87)]。

以上より、日本人に本剤を投与したときの QT/QTc 間隔に影響がみられる可能性は低いと考え、QT/QTc 試験の実施は不要と判断したと申請者は説明している。

**＜審査の概略＞**

**（1）日本人と外国人の薬物動態の類似性について**

機構は、日本人を対象とした臨床薬理試験（MAL116441 試験）及び欧米健康成人を対象とした試験成績に基づき、国内外の薬物動態の類似性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内外の薬物動態の比較は、日本人健康成人男性を対象とした MAL116441 試験及び外国人健康成人を対象とした 115-133 試験成績に基づき検討した。両試験は、MAL116441 試験は単回経口投与、115-133 試験は QD にて 3 日間反復経口投与後の薬物動態が評価されていること、使用製剤のロット及び薬物動態パラメータ算出法の相違等、試験デザインが異なる点があるものの、MAL116441 試験の血漿中濃度推移から、重ね合わせ法を用いて本剤投与 3 日目の血漿中濃度推移を予測することにより、115-133 試験での血漿中濃度推移と比較すること、使用製剤はロット番号が異なるものの処方は同じであること、パラメータ等の評価については MAL116441 試験で使用した薬物動態解析ソフトウエアを用いて 115-133 試験の $AUC_{0\text{-}inf}$ 等を算出することで、試験デザインの相違があっても日本人と外国人の薬物動態の比較は可能と考えた。

日本人及び外国人での血漿中アトバコン濃度推移はいずれも二峰性を示し、2 番目のピーク到達時間は同様（日本人：10 時間及び外国人：12 時間）であった。また、日本人を対象とした MAL116441 試験における本剤単回経口投与後の平均血漿中アトバコン濃度から、重ね合わせ法を用いた日本人に対する 3 日間反復経口投与後の血漿中濃度の予測値は、外国人への 3 日間反復経口投与後の実測値とほぼ同様であった。プログアニル及びシクログアニルについては、日本人での予測血漿中濃度は外国人における血漿中濃度の実測値より若干低い傾向を示したが、明確な差ではないと考えた。本剤食後単回経口投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較した結果は下表のとおりであり、日本人ではアトバコン及びプログアニルの暴露量が低値を示したが、外国人における血漿中アトバコンの暴露量は日本人の約 1.2～1.6 倍であり、ほぼ同様の範囲であったことから、明確な民族差は認められないと考える。

85) Gupta RK et al, *Am J Trop Med Hyg*, 73 (2): 267-268, 2005
86) Traebert M et al, Dumotier B, *Expert Opin Drug Saf*, 43 (3): 421-431, 2005
87) Hitani A et al, *J Infect Chemother*, 12: 277-282, 2006

表　日本人及び外国人健康成人男性における本剤食後単回経口投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

| パラメータ | アトバコン | | プログアニル | |
|---|---|---|---|---|
| | 日本人（10 例） | 外国人（18 例） | 日本人（10 例） | 外国人（18 例） |
| $C_{max}$（μg/mL） | 7.3 ± 2.9［3.02, 11.9］ | 11.8 ± 2.4［7.87, 16.16］ | 0.36 ± 0.09［0.24, 0.54］ | 0.52 ± 0.11［0.35, 0.82］ |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL） | 466.7 ± 200.6［215.0, 766.3］ | 541 ± 187［247, 919］ | 4.84 ± 1.57［3.31, 8.79］ | 6.16 ± 1.42［3.55, 8.36］ |

［範囲］

また、アトバコン単剤（サムチレール内用懸濁液 15%）と本剤の単回経口投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の相対 BA（単剤/本剤比）は、アトバコン 750mg 投与時に日本人で約 2.6～2.7、外国人で約 2.1～2.2 と同程度であり、日本人のアトバコン 1000mg 投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ における相対 BA が約 1.4～1.6 と低下している点についても、外国人で示されている非線形薬物動態（750mg 以上では投与量増加の割合を下回って暴露が増加する）と同様の傾向と考えた。

以上より、日本人及び外国人における本剤投与時の血漿中アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態は類似していると考える。

機構は、以下のとおり考える。

日本人健康成人男性を対象とした MAL116441 試験は、外国人健康成人を対象とした 115-133 試験と試験デザインが異なる点があるものの、単回投与に基づく反復投与時の血漿中濃度の推定値及びそれぞれの試験で得られた PK パラメータを比較した結果、本剤投与時の血漿中アトバコン、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態に国内外で大きな差異はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

**(2) 腎機能障害者への投与について**

本申請では、治療においては予防より高用量が投与される（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）ものの、重度の腎機能障害者に対する予防投与は禁忌と設定されている一方で治療では慎重投与と設定されており、プログアニルの排泄遅延による血中濃度の上昇が禁忌の設定根拠とされている。機構は、予防及び治療の用法・用量におけるアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの血漿中濃度推移及び安全性の情報も踏まえて、投与目的により異なる注意喚起を行うこととした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

重度の腎機能障害者への治療又は予防投与に関する注意喚起の根拠となった薬物動態試験成績は同一であり（MAL10908 試験）、本試験成績に基づき健康被験者及び重度の腎機能障害者に治療及び予防の用法・用量（本剤 4 錠 1000/400mg を QD にて 3 日間投与及び本剤 1 錠 250/100mg を QD にて 8 日間投与）にて経口投与したときの血漿中濃度推移を予測した結果、アトバコン及びプログアニルともに治療目的において、予防目的よりも高い血漿中濃度推移を示すと考えられた。予防又は治療目的で投与された海外臨床試験[88)]における有害事象の種類及び発現頻度は下表のとおりであり、治療又は予防目的の投与で明確な差異は認められていない。しかしながら、重度の腎機能障害者を対象に実施した薬物動態試験（MAL10908 試験）では、プログアニル及びシクログアニルの $t_{1/2}$ の延長及び AUC の増加が認められ、血液学的検査や尿検査等に変化が認められており、AUC の増加及び消失の遅延が

88) 治療：マラリア流行地域における健康成人を対象としたマラリア予防の 3 試験（MALB2001 試験、MALB3001 試験及び MALB3002 試験）
予防：12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅲ相試験 7 試験（115-120、115-122、115-127、115-130、115-134、115-135 及び 115-136 試験）

有害事象の種類及び発現頻度に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられたことから、重度の腎機能障害者では、可能な限り代替療法を用いるべきである。また、予防及び治療目的の投与対象が異なることによるリスク・ベネフィットを考慮して、患者における治療は慎重投与、健康成人における予防投与は禁忌と設定した。

**表　予防又は治療目的で実施された海外臨床試験において 5%以上の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | 予防（381 例） | 治療（436 例） |
|---|---|---|
| 全体 | 187（49.1） | 300（68.8） |
| 頭痛 | 63（16.5） | 98（22.5） |
| 腹痛 | 24（6.3） | 115（26.1） |
| 咳嗽 | 16（4.2） | 30（6.9） |
| 筋肉痛 | 25（6.6） | 43（9.9） |
| 疼痛 | 21（5.5） | - |
| 上気道感染 | 20（5.2） | 2（0.5） |
| 食欲減退 | 3（0.8） | 49（9.2） |
| 不眠症 | 0（0） | 42（9.6） |
| 浮動性めまい | 6（1.6） | 36（8.3） |
| 下痢 | 16（4.2） | 61（15.0） |
| 悪心 | 3（0.8） | 64（15.7） |
| 嘔吐 | 3（0.8） | 74（17.0） |
| そう痒症 | 13（3.4） | 32（7.3） |
| 無力症 | 6（1.6） | 61（15.0） |
| 背部痛 | 17（4.5） | 35（8.0） |

例数（%）

機構は、軽度及び中等度の腎機能障害者における注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外臨床試験では、腎機能による評価は行っていないものの、重度の腎機能障害者を対象に実施した薬物動態試験（MAL10908 試験）では、アトバコンの暴露量は健康成人と比較して最大約 1/3 に低下し、プログアニル及びシクログアニルの暴露量の増加は健康成人の最大 2.6 倍高値を示したが、本剤に関連すると考えられる有害事象は認められていない。また、プログアニル及びシクログアニルの腎クリアランス（$CL_r$）は $CL_{cr}$ と正の相関を示しているものの、軽度及び中等度の腎機能障害者にアトバコン/プログアニル塩酸塩を単回投与したときのアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの経口クリアランス及び AUC は健康被験者と同程度との報告[80)]があることを踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害者に対しては注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

重度の腎機能障害者については、投与対象の違いにおけるリスク・ベネフィットを考慮したとの申請者の説明は理解するものの、海外臨床試験においては、治療目的での投与において認められた有害事象発現率は高い傾向を示しており、重度の腎機能障害者を対象とした薬物動態試験成績（MAL10908 試験）に基づき、申請用法・用量にて重度の腎機能障害者に投与した時に予想される血漿中濃度は、プログアニル及びシクログアニルともに治療目的での投与時により高い推移を示すことが示唆された。重度の腎機能障害者を対象に実施した薬物動態試験（MAL10908 試験）より、プログアニル及びシクログアニルの AUC の増加及び消失の遅延が安全性に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えること、海外添付文書では治療における投与においても、本剤投与による有益性が薬物暴露量の増加に伴う危険性を上回る場合にのみ投与するよう注意喚起されていることを踏まえ、重度の腎機能障害患者に対して基本的に本剤投与は推奨されるものではないと考えるが、マラリアは死に至る可能性のある

重篤な疾患であり、治療目的に本剤を投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回る場合においては、本剤の投与を可能とすることも考慮すべきと考える。また、軽度及び中等度の腎機能障害者については、単回投与時のアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの経口クリアランス及びAUCが健康被験者と同程度であるとの報告があるものの、反復投与によるプログアニル及びシクログアニルのAUCの増加及び消失の遅延が生じ、安全性に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、これらの患者も慎重に投与すべきと考える。

以上の機構の判断及び腎機能障害者への投与及び注意喚起の内容については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

**(3) 高齢者における薬物動態について**

機構は、健康成人及び高齢者を対象とした薬物動態試験におけるアトバコンの消失半減期が加齢とともに延長する傾向が認められる点を踏まえ、アトバコンの薬物動態に及ぼす年齢の影響について及び高齢者への投与に関する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外臨床試験 4 試験における、被験者の年齢、体重及びアトバコン $t_{1/2}$ の平均値及び範囲は下表のとおりであり、$t_{1/2}$ は加齢に伴い延長する傾向が認められたが、範囲も非常に大きかった。

**表　海外臨床試験における被験者の年齢、体重及びアトバコン $t_{1/2}$ の平均値及び範囲**

| 被験者（試験番号） | 年齢（歳） | 体重（kg） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|
| 若年者（115-133 試験） | 25［19, 36］ | 63.5［43.8, 81.4］ | 59.7［35.2, 115.7］ |
| 若年者（MALB2002 試験） | 30［22, 44］ | 80［69, 100］ | 93.6［55.2, 177.6］ |
| 若年者（MAL10907 試験） | 39.2［30, 45］ | 70.18［57.8, 87.7］ | 82.85［24.35, 202.83］ |
| 高齢者（MAL10907 試験） | 70.0［65, 79］ | 68.81［54.6, 85.9］ | 113.08［64.33, 186.05］ |

アトバコンの薬物動態特性として、摂食により暴露量が増加すること、750mg 以上では投与量増加比を下回って暴露量が増加する非線形の薬物動態を示すこと、体内でほとんど代謝されず、主に未変化体として糞中に排泄されることが示されている。

高齢者でのアトバコンの $t_{1/2}$ の最小値～最大値は、若年者の範囲とほぼ重なっており、若年者と高齢者の間には明確な差異はないと考えるものの、高齢者試験において、血漿中シクログアニルの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、若年者と比べて増加したこと、肝機能及び腎機能障害者での血漿中プログアニル及びシクログアニルの AUC や $t_{1/2}$ に変化が認められたこと、高齢者では一般的に肝機能及び腎機能等の生理機能が低下することを踏まえ、高齢者への投与に関しては注意が必要と考える。

以上より、添付文書において、本剤の薬物動態試験において高齢者の全身暴露量が増加したこと、一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることから患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨の記載を行う予定である。

機構は、高齢者の生理機能、アトバコン及びプログアニルの薬物動態特性並びに実施された臨床試験での安全性情報に基づき、高齢者へは患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨の注意喚起を設定するとの申請者の対応は適切と考える。なお、日本人でのデータは得られていないことから、製造販売後の情報収集は必要と考える。

### （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、本剤のマラリア治療に対する有効性評価に用いた海外臨床試験は、成人の熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅱ相試験 3 試験、成人の熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅲ相試験 5 試験、成人及び小児熱帯熱マラリア患者を対象をとした第Ⅲ相試験 2 試験及び小児熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。

また、本剤の熱帯熱マラリアに対する予防効果の検討にあたり、海外健康成人を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験、海外健康成人を対象とした第Ⅲ相試験 3 試験及び海外健康小児を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。提出された試験成績の概略は下表のとおりである。

**表　マラリア治療に対する海外臨床試験**

| 試験番号（国名） | 対象 | 用法・用量 | 例数 |
|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相試験 | | | |
| 115-003 試験（英国） | 熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune） | アトバコン 500mg QD 1 日間 | 9 |
| | | アトバコン 750mg TID 3 日間 | 4 |
| 115-005 試験（タイ） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン 750mg q8h 4 回投与（コホート 1） | 25 |
| | | アトバコン 750mg TID 7 日間（コホート 2） | 25 |
| | | アトバコン 750mg q8h 4 回投与 + テトラサイクリン 250mg 1 日 4 回（QID）7 日間（コホート 3） | 25 |
| | | アトバコン 750mg q8h 4 回投与 + プログアニル塩酸塩 200mg QD 7 日間（コホート 4） | 30 |
| | | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500mg/200mg BID 3 日間（コホート 5） | 34 |
| | | アトバコン/ドキシサイクリン 500mg/100mg BID 3 日間（コホート 6） | 22 |
| | | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500mg/200mg q12h 3 回投与（コホート 7） | 24 |
| | | プログアニル塩酸塩 200mg BID 3 日間（コホート 8） | 5 |
| | | プログアニル塩酸塩 500mg BID 3 日間（コホート 9） | 13 |
| | | アトバコン/ピリメタミン 1000mg/25mg QD 3 日間（コホート 10） | 25 |
| | | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間（コホート 11） | 25 |
| | | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500mg/200mg BID 5 日間（コホート 12） | 25 |
| | | アトバコン/ピリメタミン 500mg/25mg QD 3 日間（コホート 13） | 14 |
| | 三日熱マラリア成人患者（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間（コホート 14） | 25 |
| 115-012 試験（ザンビア） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン 750mg TID 7 日間 | 31 |
| 第Ⅲ相試験 | | | |
| 115-120 試験（ザンビア） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 82 |
| | | ピリメタミン/スルファキシン 75mg/1500mg QD 1 日間 | 81 |
| 115-122 試験（タイ） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 91 |
| | | メフロキン 1250mg（初回 750mg 6 時間後 500mg） | 91 |
| 115-123 試験（タイ） | 熱帯熱マラリア小児患者（5 歳～12 歳）（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン 20mg/kg + プログアニル塩酸塩 8mg/kg QD 3 日間 | 32 |
| 115-127 試験（ブラジル） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 87 |
| | | キニーネ 650mg TID + テトラサイクリン 250mg QID 7 日間 | 88 |
| 115-130 試験（フランス） | 熱帯熱マラリア成人患者（Non-immune） | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 25 |
| | | ハロファントリン 500mg TID（初日及び 7 日後） | 23 |

| 試験番号（国名） | 対象 | 用法・用量 | 例数 |
|---|---|---|---|
| 115-131 試験（ケニア） | 熱帯熱マラリア小児（3 歳～12 歳）患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン 20mg/kg + プログアニル塩酸塩 8mg/kg QD 3 日間 | 84 |
| | | ハロファントリン 8mg/kg TID 1 日間 | 84 |
| 115-134 試験（ガボン） | 熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 70 |
| | | アモジアキン塩基 1500mg（初日及び 2 日目 600mg、3 日目 300mg） | 71 |
| | 非熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 7 |
| 115-135 試験（フィリピン） | 熱帯熱マラリア小児（12 歳以上）及び成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性、アモジアキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 55 |
| | | クロロキン塩基 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg） | 23 |
| | | クロロキン塩基 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg）+ ピリメタミン/スルファキシン 75mg/1500mg QD 1 日間 | 32 |
| 115-136 試験（ペルー） | 熱帯熱マラリア小児（12 歳以上）及び成人患者（Semi-immune）クロロキン耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間 | 20 |
| | | クロロキン塩基 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg） 3 日間 | 14 |
| | | ピリメタミン/スルファキシン 75mg/1500mg QD 1 日間 | 9 |

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
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

**表　マラリア予防に対する海外臨床試験**

| 試験番号（国名） | 対象 | 用法・用量 | 例数 |
|---|---|---|---|
| 第Ⅱ相試験 | | | |
| MALB2001 試験（ケニア） | 健康成人（Semi-immune）（クロロキン耐性） | アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg QD 10 週間 | 70 |
| | | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500mg/200mg QD 10 週間 | 67 |
| | | プラセボ 10 週間 | 68 |
| MALB2002 試験（米国） | 健康成人（Non-immune） | アトバコン 250mg QD 1 日間 | 7 |
| | | アトバコン 750mgQD 7 日間 | 7 |
| | | プラセボ 7 日間 | 5 |
| 第Ⅲ相試験 | | | |
| MALB3001 試験（ザンビア） | 健康成人（Semi-immune）（クロロキン耐性） | アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg QD 10 週間 | 136 |
| | | プラセボ 10 週間 | 138 |
| MALB3002 試験（南アフリカ） | 健康成人（Non-immune）（クロロキン耐性） | アトバコン/プログアニル塩酸塩薬 250mg/100mg QD 10 週間 | 175 |
| MALB3003 試験（ガボン） | 健康小児（4～16 歳） | アトバコン/プログアニル塩酸塩 62.5mg/25mg（体重：11-20kg）、125mg/50mg（体重：＞20-30kg）、187.5mg/75mg（体重：＞30-40kg）250mg/100mg（体重：＞40kg）QD 12 週間 | 125 |
| | | プラセボ 12 週間 | 140 |

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
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

## （1）海外臨床試験の概要

### 1）マラリアの治療に対する海外臨床試験

#### ① 成人患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.1：115-003 試験＜19■年～19■年＞Chiodini PL et al, *J Antimicrob Chemother*, 36: 1073-1078, 1995）

合併症のない[89] 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、安全性及び薬物動態の検討を目的として、非盲検非対照試験が英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、アトバコン 500mg を単回経口投与（QD コホート）又はアトバコン 750mg を TID にて食後に経口投与（TID コホート）することと設定され、TID コホートの投与期間は 3 日間と設

[89] マラリアは、合併症のないマラリア又は重症マラリアに分類される。合併症のないマラリアと診断された患者は、経口抗マラリア薬の治療対象となるが、以下の臨床症状のうち 1 つ以上を有する患者は、重症マラリアとなり、非経口抗マラリア薬で治療すべきとされている［CDC Guideline for Treatment of Malaria (Guidance For Clinicians), 2009］。
意識混濁/昏睡、重症正球性貧血、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、低血圧、播種性血管内凝固症候群、特発性出血、アシドーシス、ヘモグロビン尿、黄疸、全身性痙攣又は 5%以上の原虫血症

定された。

治験に組み入れられた総投与症例 13 例全例（QD コホート 9 例及び TID コホート 4 例）が安全性解析対象集団とされ、有害事象（嘔吐）による中止例 1 例（QD コホート）を除く 12 例（QD コホート 8 例及び TID コホート 4 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与後 3 カ月までの治癒率[90] は、QD コホート 25%（2/8 例）、TID コホート 75%（3/4 例）であった。

安全性について、有害事象は 92.3%（12/13 例）に認められ、認められた事象は頭痛 6 例、嘔吐 3 例、腹痛、下痢、そう痒症、鼻炎及び歯痛各 1 例であったが、治験薬投与前後で、臨床検査値異常は認められず、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用[91] は、61.5%（8/13 例）に認められ、認められた事象は頭痛及び嘔吐各 3 例、下痢及びそう痒症各 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。

**② 成人患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.2：115-005 試験＜1990 年 10 月～1993 年 7 月＞ Looareesuwan S et al, *Am J Trop Med Hyg*, 54: 62-66, 1996）**

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）［目標症例数：各コホート約 25 例（5～30 例）］を対象に、アトバコンを経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、非盲検非対照試験がタイ 1 施設で実施された。

治験に組み入れられた総投与症例 317 例全例が安全性解析対象集団とされ、追跡不能 18 例及び中止例（3 例、効果不十分）を除く 296 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後までの治癒率 [90] は下表のとおりであった。

**表　抗マラリア薬を経口投与したときの治癒率**

| 対象患者 | 用法・用量 | 評価例数 | 治癒例数（治癒率） |
|---|---|---|---|
| 合併症のない熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン 750mg q8h 4 回投与（コホート 1） | 25 | 18（72.0%） |
| | アトバコン 750mg TID 7 日間（コホート 2） | 23 | 14（60.9%） |
| | アトバコン 750mg q8h 4 回投与 + テトラサイクリン 250mg QID 7 日間（コホート 3） | 25 | 25（100%） |
| | アトバコン 750mg q8h 4 回投与 + プログアニル塩酸塩 200mg QD 7 日間（コホート 4） | 26 | 25（96.2%） |
| | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg BID 3 日間（コホート 5） | 30 | 28（93.3%） |
| | アトバコン/ドキシサイクリン 500/100mg BID 3 日間（コホート 6） | 22 | 20（90.9%） |
| | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg q12h 3 回投与（コホート 7） | 24 | 20（83.3%） |
| | プログアニル塩酸塩 200mg BID 3 日間（コホート 8） | 4 | 0（0%） |
| | プログアニル塩酸塩 500mg BID 3 日間（コホート 9） | 13 | 1（7.7%） |
| | アトバコン/ピリメタミン 1000/25mg QD 3 日間（コホート 10） | 24 | 18（75.0%） |
| | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/ 400mg QD 3 日間（コホート 11） | 24 | 24（100%） |
| | アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg BID 5 日間（コホート 12） | 24 | 24（100%） |
| | アトバコン/ピリメタミン 500/25mg QD 3 日間（コホート 13） | 13 | 10（76.9%） |
| 三日熱マラリア成人患者（Semi-immune）多剤耐性 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg QD 3 日間（コホート 14） | 19 | 19（100%） |

安全性について、有害事象はアトバコン単剤投与例で 42.0%（21/50 例）、プログアニル単剤投与例で 16.7%（3/18 例）、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与例で 27.0%（44/163 例）及びアトバコ

90) 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、評価観察期間中に再燃のなかった患者の割合とされた。
治癒率 = S/(S + R1 + R2 + R3)として算出された。S、R1、R2、R3 は WHO のマラリア治療判定基準にしたがって以下のように定義された。
S：治療薬投与開始から 7 日以内に血中から原虫が消失し、その後再燃がない。R1：原虫の消失は認められたが、その後再燃。R2：原虫が顕著に減少したが、消失には至らなかった。R3：原虫の顕著な減少が認められなかった。

91) 治療薬との関連が否定できない有害事象

ン/その他の抗マラリア剤投与例で 30.2%（26/86 例）に認められ、いずれかの投与例で 5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。副作用[91)]は、アトバコン単剤投与例で 2.0%（1/50 例、腹痛 1 例）、プログアニル単剤投与例で 5.6%（1/18 例、嘔吐 1 例）、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与例で 0.6%（1/163 例、浮動性めまい 1 例）及びアトバコン/その他の抗マラリア薬投与例で 0%（0/86 例）に認められた。

**表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | アトバコン単剤 | プログアニル単剤 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 | アトバコン/その他の抗マラリア薬 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 50 | 18 | 163 | 86 |
| 全体 | 21（42.0） | 3（16.7） | 44（27.0） | 26（30.2） |
| 鼻炎 | 7（14.0） | 0（0） | 1（0.6） | 7（8.1） |
| 食欲減退 | 5（10.0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 不眠症 | 3（6.0） | 0（0） | 4（2.5） | 0（0） |
| 頭痛 | 2（4.0） | 2（11.1） | 2（1.2） | 3（3.5） |
| 口腔咽頭痛 | 1（2.0） | 0（0） | 8（4.9） | 6（7.0） |
| 下痢 | 1（2.0） | 0（0） | 12（7.4） | 2（2.3） |
| 腹痛 | 4（8.0） | 0（0） | 7（4.3） | 7（8.1） |
| 嘔吐 | 2（4.0） | 1（5.6） | 2（1.2） | 2（2.3） |
| 筋肉痛 | 5（10.0） | 1（5.6） | 1（0.6） | 1（1.2） |
| 無力症 | 1（2.0） | 2（11.1） | 1（0.6） | 1（1.2） |

例数（%）

また、全体で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常は下表のとおりであった。

**表　全体で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常**

| 事象名 | アトバコン単剤 | プログアニル単剤 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 | アトバコン/その他の抗マラリア薬 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | 50 | 18 | 163 | 86 |
| ヘマトクリット減少 | 2（4.0） | 3（16.7） | 14（8.6） | 6（7.0） |
| 赤血球数減少 | 3（6.0） | 1（5.6） | 10（6.1） | 5（5.8） |
| 好中球数減少 | 6（12.0） | 3（16.7） | 4（2.5） | 4（4.7） |
| 好酸球数減少 | 29（58.0） | 0（0） | 90（55.2） | 38（44.2） |
| アルブミン減少 | 2（4.0） | 2（11.1） | 9（5.5） | 3（3.5） |
| ALT 増加 | 6（12.0） | 1（5.6） | 21（12.9） | 9（10.5） |
| AST 増加 | 2（4.0） | 1（5.6） | 13（8.0） | 4（4.7） |
| Ca 減少 | 0（0） | 4（22.2） | 11（6.7） | 2（2.3） |
| 血尿 | 2（4.0） | 1（5.6） | 18（11.0） | 1（1.2） |

例数（%）

**③ 成人患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.3：115-012 試験＜1991 年 1 月～1991 年 3 月＞）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune、クロロキン耐性）［目標症例数：各コホート約 25 例］を対象に、アトバコンを経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、非盲検非対照試験がザンビア 1 施設で実施された。

用法・用量は、アトバコン 750mg を TID にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 7 日間と設定された[92)]。

治験に組み入れられた総投与症例 31 例全例が安全性解析対象集団とされ、組み入れ基準違反、死亡各 1 例を除く 29 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 42 日後までの治癒率[90)]は、75.9%（22/29 例）であった。

安全性について、有害事象は、96.8%（30/31 例）に認められ、15%以上の発現率が認められた事象は、頭痛及びそう痒症各 38.7%（12/31 例）、不眠症及び無力症各 35.5%（11/31 例）、食欲減退

92) 各コホートにおける治癒率から次コホートの用量を決定し、各コホートで 7 例以上の再燃例が認められた場合、治験を中止することと規定されており、750mg コホートにおいて 7 例の再燃が認められたため、治験が中止された。

29.0%（9/31 例）、筋肉痛 25.8%（8/31 例）、腹痛、下痢及びめまい各 22.6%（7/31 例）、悪寒 16.1%（5/31 例）に認められた。死亡 1 例（妄想、自殺念慮、不安、激越及び突然死）が認められ、突然死以外の事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、精神症状 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。副作用は、41.9%（13/31 例）に認められ、2 例以上で発現した副作用は、そう痒症 16.1%（5/31 例）、下痢 9.7%（3/31 例）及び起立性低血圧及び頭痛各 6.5%（2/31 例）であった。中止に至った有害事象は認められなかった。15%以上に認められた臨床検査値異常は、高リン血症 58.1%（18/31 例）、アルブミン低下 32.3%（10/31 例）、ナトリウム低下及びカルシウム低下各 29.0%（9/31 例）、好酸球数増加及び BUN 増加各 16.1%（5/31 例）であった。

**④ 成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1：115-120 試験＜1993 年 12 月～1994 年 5 月＞ Mulenga M et al, *Clin Ther* , 21(5): 841-852, 1999）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune、クロロキン耐性）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性の検討を目的として、ピリメタミン/スルファドキシンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がザンビア 1 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。対照群では、ピリメタミン/スルファドキシン 75mg/1500mg を食後に単回経口投与することと設定された。

ランダム化された 163 例（被験薬群 82 例及び対照群 81 例）全例が安全性解析対象集団とされ、同意撤回、結核合併症例及び追跡不能各 1 例を除く 160 例（被験薬群 80 例及び対照群 80 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率 [90] は、被験薬群 100%（80/80 例）及び対照群 98.8%（79/80 例）であった。

安全性について、有害事象は被験薬群で 91.5%（75/82 例）及び対照群で 93.8%（76/81 例）に認められた。副作用は、被験薬群 78.0%（64/82 例）及び対照群 80.2%（65/81 例）に認められた。いずれかの群で 15%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 15%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | 対照群 | 被験薬群 | 対照群 |
| 例数 | 82 | 81 | 82 | 81 |
| 全体 | 75（91.5） | 76（93.8） | 64（78.0） | 65（80.2） |
| 頭痛 | 38（46.3） | 30（37.0） | 23（28.0） | 25（30.9） |
| 起立性低血圧 | 6（7.3） | 14（17.3） | 6（7.3） | 14（17.3） |
| 咳嗽 | 13（15.9） | 8（9.9） | 3（3.7） | 0（0） |
| 腹痛 | 29（35.4） | 34（42.0） | 23（28.0） | 17（21.0） |
| 下痢 | 21（25.6） | 13（16.0） | 13（15.9） | 9（11.1） |
| 悪心 | 6（7.3） | 13（16.0） | 6（7.3） | 11（13.6） |
| 無力症 | 23（28.0） | 15（18.5） | 20（24.4） | 13（16.0） |
| 悪寒 | 6（7.3） | 13（16.0） | 1（1.2） | 1（1.2） |

例数（%）

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は認められなかった。15%以上に認められた臨床検査値異常は好中球数減少であり、被験薬群 17.1%（14/82 例）及び対照群 21.0%（17/81 例）であった。

**⑤ 成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2：115-122 試験＜1993 年 8 月～1994 年 7 月＞ Looareesuwa S et al, *Am J Trop Med Hyg*, 60(4): 526-533, 1999）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune、多剤耐性[93]）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性の検討を目的として、メフロキンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がタイ 1 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。メフロキン群ではメフロキン 1250mg（750mg を初回投与 6 時間後に 500mg を投与）を食後に単回経口投与することと設定された。

ランダム化された 182 例（被験薬群 91 例及びメフロキン群 91 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 2 例（合併症及び症状増悪各 1 例）、追跡不能 22 例を除く 158 例（被験薬群 79 例及びメフロキン群 79 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90]は、被験薬群 100%（79/79 例）及びメフロキン群 86.1%（68/79 例）であった。

安全性について、有害事象は被験薬群 29.7%（27/91 例）及びメフロキン群 25.3%（23/91 例）に認められた。副作用は、被験薬群で 2.2%（2/91 例）及びメフロキン群で 3.3%（3/91 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | メフロキン群 | 被験薬群 | メフロキン群 |
| 例数 | 91 | 91 | 91 | 91 |
| 全体 | 27（29.7%） | 23（25.3%） | 2（2.2） | 3（3.3） |
| 口腔咽頭痛 | 7（7.7%） | 7（7.7%） | 0（0） | 0（0） |
| 嘔吐 | 9（9.9%） | 2（2.2%） | 0（0） | 0（0） |
| 下痢 | 5（5.5%） | 2（2.2%） | 0（0） | 0（0） |
| 悪心 | 1（1.1%） | 5（5.5%） | 1（1.1） | 2（2.2） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象がメフロキン群 1 例（悪心/嘔吐）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた臨床検査値異常**

| 事象名 | 被験薬群 | メフロキン群 |
|---|---|---|
| 例数 | 91 | 91 |
| ヘマトクリット減少 | 6（6.6） | 8（8.8） |
| ヘモグロビン減少 | 4（4.4） | 7（7.7） |
| 赤血球数減少 | 8（8.8） | 14（15.4） |
| 好酸球数増加 | 38（41.7） | 54（59.3） |
| 低アルブミン血症 | 6（6.6） | 4（4.4） |
| ビリルビン増加 | 6（6.6） | 1（1.1） |
| ALT 増加 | 15（16.5） | 6（6.6） |
| AST 増加 | 12（13.2） | 6（6.6） |

例数（%）

[93] タイで実施された3試験（115-005、115-122及び115-123試験）実施当時（1990年～1995年）の東南アジア、特にタイではartemisininを除く既存のマラリア治療薬（クロロキン、ピリメタミン/スルファドキシン、キニーネ、メフロキン、ハロファントリン等）に耐性を示す熱帯熱マラリアが拡大し、それを「多剤耐性」として表記した。

**⑥ 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.2.5：115-123 試験＜1994 年 6 月～1995 年 2 月＞ Subchareon A et al, *Trans R Soc Med Hyg*, 92: 201-206, 1998）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児患者（Semi-immune、多剤耐性、5～12 歳）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検非対照試験がタイ 2 施設で実施された。

用法・用量は、体重に応じてアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD にて食後に経口投与することと設定され[94]、投与期間は 3 日間と設定された。

総投与症例 32 例のうち三日熱マラリア混合感染 1 例を除く 31 例が安全性解析対象集団とされ、中止例 3 例（三日熱マラリア追加感染 2 例及び併用薬違反疑い 1 例）、追跡不能 2 例を除く 26 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90]は、100%（26/26 例）であった。

安全性について、有害事象は 87.1%（27/31 例）に認められ、10%以上の発現が認められた有害事象は、咳嗽及び頭痛各 45.2%（14/31 例）、食欲減退 38.7%（12/31 例）、腹痛 25.8%（8/31 例）、不眠症及び悪心各 22.6%（7/31 例）、脾腫、嘔吐及び無力症各 19.4%（6/31 例）、浮動性めまい、肝腫大及び耳鳴各 12.9%（4/31 例）であった。副作用は 16.1%（5/31 例）に認められ、2 例以上に発現した副作用は、脾腫 12.9%（4/31 例）であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は、低アルブミン血症 46.4%（13/28 例）、好酸球数増加 43.3%（13/30 例）、赤血球数減少 30.0%（9/30 例）、ヘマトクリット低下 26.7%（8/30 例）、ヘモグロビン減少及びビリルビン増加各 10.0%（3/30 例）であった。

**⑦ 成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3：115-127 試験＜1995 年 4 月～1996 年 2 月＞de Alencar FE et al, *J Infect Dis*, 175: 1544-1547, 1997）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune、クロロキン耐性）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性の検討を目的として、キニーネ/テトラサイクリンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がブラジル 2 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。対照群では、キニーネ 650mg を TID 及びテトラサイクリン 250mg を QID にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 7 日間と設定された。

ランダム化された 175 例（被験薬群 87 例及び対照群 88 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 25 例[95]を除いた 150 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90]は、被験薬群 98.6%（73/74 例）及び対照群 100%（76/76 例）であった。

---

[94] 体重 11～20kg、21～30kg、31～40kg 及び 40kg 超の患者に、それぞれアトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg、500/200mg、750/300mg 及び 1000/400mg が投与された。

[95] アトバコン/プログアニル塩酸塩群 13 例及び対照群 12 例が治験を中止し、有効性解析対象から除外された。内訳は以下のとおり。
アトバコン/プログアニル塩酸塩群：観察期間中に遅延型の三日熱マラリアを発現しクロロキンを併用した 3 例、観察期間中に耳炎を発現し ST 合剤を使用した 3 例、同意撤回 3 例、投与 17 日目に病棟から抜け出し再感染の可能性があった 1 例、三日熱マラリア感染 1 例、混合感染 1 例、2 回目の投与日にアトバコンを服用し忘れた 1 例。
対照群：観察期間中に遅延型の三日熱マラリアを発現しクロロキンを併用した 6 例、観察期間の 21 日目に尿路感染症の治療で ST 合剤を使用した 1 例、同意撤回 1 例、熱帯熱マラリアではなく三日熱マラリアに感染していた 1 例、皮膚リーシュマニア症 1 例、糖尿病を併発していた 1 例及び重篤な有害事象（溶血）1 例。

安全性について、有害事象は被験薬群 88.5%（77/87 例）及び対照群 95.5%（84/88 例）に認められた。また、副作用は被験薬群 65.5%（57/87 例）及び対照群 89.8%（79/88 例）に認められ、いずれかの群で 10%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | 対照群 | 被験薬群 | 対照群 |
| 例数 | 87 | 88 | 87 | 88 |
| 全体 | 77（88.5） | 76（95.5） | 57（65.5） | 79（89.8） |
| 食欲減退 | 17（19.5） | 22（25.0） | 5（5.7） | 17（19.3） |
| 不眠症 | 17（19.5） | 21（23.9） | 1（1.1） | 5（5.7） |
| 頭痛 | 41（47.1） | 21（23.9） | 19（21.8） | 8（9.1） |
| 浮動性めまい | 22（25.3） | 41（46.6） | 12（13.8） | 39（44.3） |
| 耳鳴 | 6（6.9） | 61（69.3） | 4（4.6） | 58（65.9） |
| 咳嗽 | 10（11.5） | 6（6.8） | 1（1.1） | 0（0） |
| 腹痛 | 40（46.0） | 29（33.0） | 26（29.9） | 23（26.1） |
| 悪心 | 20（23.0） | 28（31.8） | 14（16.1） | 25（28.4） |
| 下痢 | 13（14.9） | 16（18.2） | 7（8.0） | 11（12.5） |
| 嘔吐 | 7（8.0） | 10（11.4） | 5（5.7） | 8（9.1） |
| そう痒症 | 14（16.1） | 10（11.4） | 5（5.7） | 4（4.5） |
| 背部痛 | 23（26.4） | 17（19.3） | 0（0） | 1（1.1） |
| 筋肉痛 | 17（19.5） | 9（10.2） | 3（3.4） | 1（1.1） |
| 無力症 | 30（34.5） | 32（36.4） | 12（13.8） | 16（18.2） |
| 悪寒 | 16（18.4） | 9（10.2） | 1（1.1） | 0（0） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は対照群 2 例（溶血[96)] 及びうっ血性心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復であった。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は、白血球数減少［被験薬群 31.0%（27/87 例）及び対照群 22.7%（20/88 例）］、好中球数減少［被験薬群 36.8%（32/87 例）及び対照群 17.0%（15/88 例）］、好酸球数増加［被験薬群 31.0%（27/87 例）及び対照群 19.3%（17/88 例）］であった。

**⑧ 成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.4：115-130 試験＜1994 年 10 月～1995 年 9 月＞ Bouchaud O et al, *Am J Trop Med Hyg*, 63(5, 6): 274-279, 2000）**

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及び安全性の検討を目的として、ハロファントリンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がフランス 3 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。ハロファントリン群では、ハロファントリン 500mg を TID にて投与初日及び 7 日後に食後に経口投与することと設定された。

ランダム化された 48 例（被験薬群 25 例及びハロファントリン群 23 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 5 例（有害事象発現 3 例、年齢違反及び同意撤回各 1 例）及び追跡不能 4 例を除く 39 例（被験薬群 21 例及びハロファントリン群 18 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90)] は、被験薬群 100%（21/21 例）及びハロファントリン群 100%（18/18 例）であった。

安全性について、有害事象は被験薬群 80.0%（20/25 例）及びハロファントリン群 65.2%（15/23 例）に認められ、副作用は被験薬群 60.0%（15/25 例）及びハロファントリン群 34.8%（8/23 例）

96) キニーネは投与中止され、テトラサイクリンは投与継続された。

に認められた。いずれかの群で 10%以上に発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | ハロファントリン群 | 被験薬群 | ハロファントリン群 |
| 例数 | 25 | 23 | 25 | 23 |
| 全体 | 20（80.0） | 15（65.2） | 15（60.0） | 8（34.8） |
| 不眠症 | 4（16.0） | 3（13.0） | 2（8.0） | 1（4.3） |
| 頭痛 | 4（16.0） | 1（4.3） | 0（0） | 0（0） |
| 嘔吐 | 11（44.0） | 1（4.3） | 11（44.0） | 1（4.3） |
| 悪心 | 6（24.0） | 2（8.7） | 4（16.0） | 2（8.7） |
| 腹痛 | 3（12.0） | 1（4.3） | 1（4.0） | 0（0） |
| 下痢 | 3（12.0） | 4（17.4） | 3（12.0） | 2（8.7） |
| 悪寒 | 3（12.0） | 1（4.3） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は被験薬群で 2 例（悪心/嘔吐及び歯膿瘍/サイトメガロウイルス感染各 1 例）に認められたが、すべての事象は治験薬との因果関係は否定され、転帰は不明（悪心/嘔吐）及び回復（歯膿瘍/サイトメガロウイルス感染）であった。中止に至った有害事象は被験薬群で 3 例（嘔吐）認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は低アルブミン血症［被験薬群 15.0%（3/20 例）及びハロファントリン群 16.6%（3/18 例）］及び ALT 増加［被験薬群 8.0%（2/25 例）及びハロファントリン群 14.3%（3/21 例）］であった。

**⑨ 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.11：115-131 試験＜1994 年 6 月～1994 年 12 月＞ Anabwani G et al, *Pediatr Infect Dis J*, 18(5): 456-461, 1999）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア小児患者（3～12 歳、Semi-immune、クロロキン耐性）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性を検討することを目的として、ハロファントリンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がケニア 1 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では体重に応じてアトバコン/プログアニル塩酸塩を QD にて食後に経口投与することと設定され [94)]、投与期間は 3 日間と設定された。また、ハロファントリン群は、体重 11～18kg、19～25kg、26～31kg 及び 32～40kg の患者に、それぞれ 375mg、562.5mg、750mg 及び 1125mg を 6 時間間隔で 3 回経口投与することと設定された[97)]。

ランダム化された 168 例（被験薬群 84 例及びハロファントリン群 84 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 4 例（治験薬投与後同意撤回 2 例、治験開始前から発現していた嘔吐による服用困難及び観察期間中のクロロキン投与各 1 例）を除く 164 例（被験薬群 81 例及びハロファントリン群 83 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率 [90)] は、被験薬群 93.8%（76/81 例）及びハロファントリン群 90.4%（75/83 例）であった。被験薬群 3 例及びハロファントリン群 4 例が再投与を受け、そのうち被験薬群 2 例及びハロファントリン群 4 例が再投与で治癒に至ったが、被験薬群の 1 例では再燃が認められた。

安全性について、有害事象は被験薬群 51.2%（43/84 例）及びハロファントリン群 63.1%（53/84 例）に認められ、副作用は被験薬群 26.2%（22/84 例）及びハロファントリン群 29.8%（25/84 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおり

[97)] 当初の治療に反応し、治療開始後 28 日までに原虫血症を認めた場合は当初の治験薬の 2 回目の投与を認めるとプロトコルが修正されている。

であった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | ハロファントリン群 | 被験薬群 | ハロファントリン群 |
| 例数 | 84 | 84 | 84 | 84 |
| 全体 | 43（51.2） | 53（63.1） | 22（26.2） | 25（29.8） |
| 頭痛 | 8（9.5） | 15（17.9） | 2（2.4） | 4（4.8） |
| 咳嗽 | 10（11.9） | 14（16.7） | 0（0） | 0（0） |
| 嘔吐 | 13（15.5） | 7（8.3） | 11（13.1） | 2（2.4） |
| 腹痛 | 8（9.5） | 19（22.6） | 1（1.2） | 7（8.3） |
| そう痒症 | 9（10.7） | 8（9.5） | 7（8.3） | 3（3.6） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、被験薬群で 1 例（中等度の痙攣 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常**

| 事象名 | 被験薬群 | ハロファントリン群 |
|---|---|---|
| 例数 | 84 | 84 |
| ヘマトクリット減少 | 8（9.5） | 11（13.1） |
| ヘモグロビン減少 | 11（13.1） | 12（14.3） |
| 好中球数減少 | 10（11.9） | 7（8.3） |
| グルコース減少 | 10（11.9） | 13（15.5） |
| 低アルブミン血症 | 38（45.2） | 44（52.4） |

例数（%）

**⑩ 成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.5：115-134 試験＜1994 年 7 月～1995 年 3 月＞ Radloff PD et al, *Lancet*, 347: 1511-1514, 1996）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア成人患者（Semi-immune、クロロキン耐性）を対象（目標症例数 140 例[98)]）に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性を検討することを目的として、アモジアキンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がガボン 1 施設で実施された[99)]。

用法・用量は、熱帯熱マラリア成人患者において、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。アモジアキン群では、アモジアキン塩基として 1500mg（初日及び 2 日目 600mg、3 日目 300mg）を食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。また、非熱帯熱マラリア成人患者では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg を QD にて食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。

熱帯熱マラリア患者のランダム化された 140 例（被験薬群 69 例及びアモジアキン塩基群 71 例）全例が安全性解析対象とされ、中止例 2 例（被験薬群：重篤有害事象 1 例及びアモジアキン群：併用禁止薬内服 1 例）と追跡不能 12 例（被験薬群 5 例及びアモジアキン群 7 例）を除く 126 例（被験薬群 63 例及びアモジアキン群 63 例）が有効性解析対象集団とされた。また、非熱帯熱マラリア患者の総投与症例 7 例全例が安全性解析対象とされ、追跡不能 1 例を除く 6 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90)]は、被験薬群 98.4%（62/63 例）及びアモ

98) 試験計画時、目標症例数は 84 例と設定されていたが、試験途中で 140 例と設定された。

99) 試験計画時、対象患者は合併症のない急性熱帯熱マラリア患者と設定されていたが、試験途中で非熱帯熱マラリア患者又は卵形マラリア患者の組み入れが許容され、当該集団におけるアトバコン/プログアニル塩酸塩投与時の有効性及び安全性が検討された。

ジアキン群 81.0%（51/63 例）であった。非熱帯熱マラリア患者では、6 例全例で被験薬投与により治癒した。

安全性について、有害事象は被験薬群 80.3%（61/76 例）及びアモジアキン群 87.3%（62/71 例）に認められ、副作用は被験薬群 56.6%（43/69 例）及びアモジアキン群 71.8%（51/71 例）に認められた。熱帯熱マラリア患者でいずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。なお、非熱帯熱マラリア患者（7 例）に認められた有害事象は、咳嗽及び腹痛各 2 例、食欲減退、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛及び無力症各 1 例であった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験薬群 | アモジアキン群 | 被験薬群 | アモジアキン群 |
| 例数 | 69 | 71 | 69 | 71 |
| 全体 | 51（73.9） | 62（87.3） | 43（56.6） | 51（71.8） |
| 食欲減退 | 6（8.7） | 13（18.3） | 5（7.2） | 9（12.7） |
| 不眠症 | 12（17.4） | 26（36.6） | 2（2.9） | 18（25.4） |
| 頭痛 | 10（14.5） | 11（15.5） | 2（2.9） | 5（7.0） |
| 浮動性めまい | 4（5.8） | 19（26.8） | 2（2.9） | 8（11.3） |
| 悪心 | 23（33.3） | 16（22.5） | 21（30.4） | 15（21.1） |
| 腹痛 | 20（29.0） | 10（14.1） | 13（18.8） | 5（7.0） |
| 嘔吐 | 20（29.0） | 20（28.2） | 20（29.0） | 18（25.4） |
| 下痢 | 18（26.1） | 13（18.3） | 12（17.4） | 5（7.0） |
| そう痒症 | 8（11.6） | 35（49.3） | 2（2.9） | 33（46.5） |
| 無力症 | 4（5.8） | 16（22.5） | 0（0） | 2（2.8） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は被験薬群でアナフィラキシー反応が 1 例に認められ、治験薬と因果関係ありと判断され中止とされ、転帰は不明であった。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は好中球数減少［被験薬群 15.2%（10/66 例）及びアモジアキン群 11.9%（8/67 例）］及び好酸球数増加［被験薬群 27.3%（18/66 例）及びアモジアキン群 32.8%（22/67 例）］であった。

**⑪ 小児及び成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.6：115-135 試験＜1994 年 10 月～1995 年 3 月＞Bustos DG et al, *J. Infect Dis*, 179(6): 1587-1590, 1999）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア患者（12～65 歳、Semi-immune、クロロキン耐性、アモジアキン耐性）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩の有効性及び安全性を検討することを目的として、クロロキン[100] を対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験がフィリピン 1 施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg[101] を QD にて食後に経口投与することと設定され、対照群では、クロロキン塩基として 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg）[102] を経口投与することと設定され、投与期間は 3 日

[100] 40 例が組み入れられた時点でクロロキン群の投与 28 日後の治癒率が約 35%であったことから、クロロキン単剤による治療を継続することは倫理的に問題があると判断され、ピリメタミン/スルファドキシンを併用投与するレジメンに変更され、用法・用量は、クロロキン塩基として 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg）を 3 日間及びピリメタミン/スルファドキシン 75mg/1500mg を QD にて 1 日間経口投与することに変更された。
体重 30～40kg では、クロロキン塩基として初日 10mg/kg、6 時間後に 5mg/kg、2 日目及び 3 日目に 5mg/kg を投与することと設定された。

[101] 体重 40kg 以上では、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg、体重 30～40kg ではアトバコン 750mg 及びプログアニル塩酸塩 300mg を投与することと設定された。

[102] 体重 40kg 以上では、クロロキン塩基として初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目に 300mg を投与することと設定された。

間と設定された。

ランダム化された 110 例［被験薬群 55 例、対照群 55 例（クロロキン投与例 23 例、クロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン投与例 32 例)］全例が安全性解析対象集団とされ、尿路感染症の治療で ST 合剤を観察期間中に使用したため中止となった被験薬群の 1 例を除く 109 例（被験薬群 54 例、対照群 55 例［（クロロキン投与例 23 例及びクロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン投与例 32 例）］が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90)] は、被験薬投与例 100%（54/54 例)、クロロキン投与例 30.4%（7/23 例）及びクロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン投与例 87.5%（28/32 例）であった。

安全性について、有害事象は被験薬群 43.6%（24/55 例）、クロロキン群 32.7%（18/55 例）に認められ、副作用は被験薬群 23.6%（13/55 例)、クロロキン群で 3.6%（2/55 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験薬 | クロロキン | クロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン | 被験薬 | クロロキン | クロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン群 |
| 例数 | 55 | 23 | 32 | 55 | 23 | 32 |
| 全体 | 24（43.6） | 18（32.7） | | 13（23.6） | 2（3.6） | |
| 食欲減退 | 6（10.9） | 3（13.0） | 0（0） | 3（5.5） | 1（4.3） | 0（0） |
| 不眠症 | 3（5.5） | 3（13.0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 頭痛 | 3（5.5） | 4（17.4） | 1（3.1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 浮動性めまい | 1（1.8） | 3（13.0） | 0（0） | 0（0） | 1（4.3） | 0（0） |
| 嘔吐 | 10（18.2） | 4（17.4） | 3（9.4） | 5（9.1） | 1（4.3） | 0（0） |
| 腹痛 | 8（14.5） | 4（17.4） | 1（3.1） | 6（10.9） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

死亡、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた臨床検査値異常は、好酸球数増加［被験薬投与例 20.0%（11/55 例)、クロロキン投与例 13.0%（3/23 例）及びクロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン投与例 18.8%（6/32 例)］及びクレアチニン増加［被験薬投与例 10.9%（6/55 例)、クロロキン投与例 0%（0/23 例）及びクロロキン/ピリメタミン/スルファドキシン投与例 9.4%（3/32 例)］であった。

**⑫ 小児及び成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.7：115-136 試験＜1995 年 6 月～1996 年 5 月＞Llanos-Cuentas A et al, *Braz J Infect Dis*, 5(2): 67-72, 2001）**

合併症のない外国人熱帯熱マラリア患者（12～65 歳、Semi-immune、クロロキン耐性）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、クロロキンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験が、ペルー2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を QD にて食後に経口投与することと設定され、対照群では、クロロキン塩基として 1500mg（初日 600mg、6 時間後 300mg、2 日目及び 3 日目 300mg）を食後に経口投与することと設定され、投与期間は 3 日間と設定された。

---

体重 30～40kg では、クロロキン塩基として初日 10mg/kg、6 時間後に 5mg/kg、2 日目及び 3 日目に 5mg/kg を投与することと設定された。

患者 29 例が組み入れられた時点におけるクロロキン群の治癒率が 7.6%であったことから、クロロキン単剤による治療を継続することは倫理的に問題があると判断され、ピリメタミンスルファドキシン 75/1500mg を QD にて、単回経口投与することに変更された[103)]。

ランダム化された 43 例（本剤群 20 例、クロロキン群 14 例及びピリメタミン/スルファドキシン群 9 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 4 例（第 1 期：本剤群の有害事象 1 例、クロロキン群の併用禁止とされた抗マラリア剤投与 1 例、第 2 期：ピリメタミン/スルファドキシン群の同意撤回及び理由不明各 1 例）を除く 39 例（第 1 期：本剤群 14 例、クロロキン群 13 例及び第 2 期：本剤群 5 例、ピリメタミン/スルファドキシン群 7 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 28 日後の治癒率[90)]は、第 1 期の本剤群 100%（14/14 例）及びクロロキン群 7.7%（1/13 例）であった。クロロキン群で治癒しなかった 12 例のうち、5 例は原虫血症が消失せず、7 例は一旦消失したが治験薬投与開始 6～20 日後に再燃した。第 2 期の投与 28 日後の治癒率は、本剤群 100%（5/5 例）及びピリメタミン/スルファドキシン群 100%（7/7 例）であった。

安全性について、有害事象は、第 1 期の本剤群 73.3%（11/15 例）、第 2 期の本剤群 100%（5/5 例）、クロロキン群 78.6%（11/14 例）及びピリメタミン/スルファドキシン群 77.8%（7/9 例）に認められた。

いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | 第 1 期 | | 第 2 期 | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | クロロキン群 | 本剤群 | ピリメタミン/スルファドキシン群 |
| 例数 | 15 | 14 | 5 | 9 |
| 全体 | 11（73.3） | 11（78.6） | 5（100） | 7（77.8） |
| 口腔ヘルペス | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（11.1） |
| 食欲減退 | 0（0） | 1（7.1） | 2（40.0） | 0（0） |
| 不眠症 | 2（13.3） | 2（14.3） | 1（20.0） | 4（44.4） |
| 頭痛 | 2（13.3） | 6（42.9） | 0（0） | 2（22.2） |
| 浮動性めまい | 1（6.7） | 4（28.6） | 0（0） | 0（0） |
| 動悸 | 0（0） | 3（21.4） | 0（0） | 0（0） |
| 鼻出血 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 1（11.1） |
| 嘔吐 | 4（26.7） | 0（0） | 3（60.0） | 2（22.2） |
| 悪心 | 3（20.0） | 1（7.1） | 2（40.0） | 1（11.1） |
| 腹痛 | 2（13.3） | 2（14.3） | 3（60.0） | 2（22.2） |
| 下痢 | 1（6.7） | 1（7.1） | 0（0） | 1（11.1） |
| そう痒症 | 0（0） | 3（21.4） | 0（0） | 1（11.1） |
| 筋肉痛 | 1（6.7） | 0（0） | 1（20.0） | 0（0） |
| 背部痛 | 0（0） | 0（0） | 1（20.0） | 0（0） |
| 悪寒 | 1（6.7） | 2（14.3） | 0（0） | 0（0） |
| 無力症 | 0（0） | 5（35.7） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

副作用は、第 1 期の本剤群 26.7%（4/15 例）、第 2 期の本剤群 100%（5/5 例）、クロロキン群 14.3%（2/14 例）及びピリメタミン/スルファドキシン群で 22.2%（2/9 例）であり、本剤群で悪心 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）、クロロキン群でそう痒症 14.3%（2/14 例）及びピリメタミン/スルファドキシン群でそう痒症及び嘔吐各 11.1%（1/9 例）に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、本剤群で 1 例に中等度の痙攣及び錯乱が認められ治験薬投与をが止され、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

103) クロロキンを対照とした 29 例を第 1 期とし、ピリメタミン/スルファドキシンを対照とした 14 例を第 2 期とした。

臨床検査値異常としては、本剤群でグルコース低下 10.0%（2/20 例）、クロロキン群で低アルブミン血症 7.1%（1/14 例）及びピリメタミン/スルファドキシン群でグルコース低下 11.1%（1/9 例）が認められた。

**2）熱帯熱マラリア発症の予防に対する海外臨床試験**

**① 健康成人を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.8：MALB2001 試験＜1996 年 4 月～1996 年 8 月＞Shanks GD et al, *Clin Infect Dis*, 27: 494-499, 1998）**

熱帯熱マラリア（クロロキン耐性）発症のリスクのある外国人健康成人（Semi-immune）を対象に、本剤のマラリア予防薬としての有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験がケニア 1 施設で実施された。

用法・用量は治療期として、本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を QD にて 3 日間食後経口投与後、既感染の可能性を排除した後（治療期）、本剤低用量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）、本剤高用量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）又はプラセボを、それぞれ QD にて食後経口投与することとされ、投与期間は 10 週間（予防期）、後観察期間は 4 週間（後観察期）と設定された。

ランダム化された 205 例が安全性解析対象集団とされ、ベースラインのマラリア血液塗抹標本がない 7 例を除く 198 例（プラセボ群 65 例、本剤低用量群 68 例及び本剤高用量群 65 例）が intent-to-treat 集団（ITT 集団）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である予防期における予防成功率[104)]は、プラセボ群 40%（26/65 例）、本剤低用量群 79%（54/68 例）及び本剤高用量群 83%（54/65 例）であり、下表のとおり本剤低用量群及び高用量群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

**表　予防期における予防成功率（ITT 集団）**

| | プラセボ群 | 本剤低用量群 | 本剤高用量群 | プラセボ群との差［95%信頼区間］ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 本剤低用量群 | 本剤高用量群 |
| 予防成功率 | 40%（26/65 例） | 79%（54/68 例） | 83%（54/65 例） | 39［23, 55］%<br>p<0.001 | 43［26, 58］%<br>p<0.001 |
| 予防失敗（例数） | | | | | |
| 原虫血症 | 28 | 0 | 0 | | |
| 中止（有害事象） | 0 | 0 | 0 | | |
| 中止（その他） | 11 | 14 | 11 | | |
| 合計 | 39 | 14 | 11 | | |

%（例数）
Fisher の直接確率法。検定の多重性は Bonferroni 法により調整（有意水準：両側 2.5%）。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 91.2%（62/68 例）、本剤低用量群 85.7%（60/70 例）及び本剤高用量群 88.1%（59/67 例）に認められ、副作用は、プラセボ群 54.4%（37/68 例）、本剤低用量群 25.7%（18/70 例）及び本剤高用量群 31.3%（21/67 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

104) 予防成功は、ベースラインのマラリア血液塗抹標本が陰性でかつ予防期間中（10 週間又は 12 週間）の陰性維持が確認されることと定義され、予防失敗は、ベースラインのマラリア血液塗抹標本が陰性でかつ予防期間中（10 週間又は 12 週間）の少なくとも 1 回の陽性が確認されるか、又は治療に関連する有害事象により試験中止となること（ITT 解析では予防期における追跡不能も予防失敗に含めること）と定義された。
予防成功率= 100 ×［（被験者数－予防失敗例数）/被験者数］で算出。予防失敗例数=原虫血症例数+投与中止例数。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本剤低用量群 | 本剤高用量群 | プラセボ群 | 本剤低用量群 | 本剤高用量群 |
| 例数 | 68 | 70 | 67 | 68 | 70 | 67 |
| 全体 | 62（91.2） | 60（85.7） | 59（88.1） | 37（54.4） | 18（25.7） | 21（31.3） |
| 上気道感染 | 18（26.5） | 27（38.6） | 24（35.8） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 咽頭炎 | 8（11.8） | 6（8.6） | 15（22.4） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 食欲減退 | 2（2.9） | 4（5.7） | 7（10.4） | 2（2.9） | 1（1.4） | 3（4.5） |
| 頭痛 | 29（42.6） | 30（42.9） | 34（50.7） | 2（2.9） | 0（0） | 0（0） |
| 結膜炎 | 7（10.3） | 5（7.1） | 7（10.4） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 口腔咽頭痛 | 3（4.4） | 3（4.3） | 8（11.9） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 咳嗽 | 9（13.2） | 6（8.6） | 6（9.0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 消化不良 | 12（17.6） | 6（8.6） | 13（19.4） | 9（13.2） | 4（5.7） | 8（11.9） |
| 腹痛 | 8（11.8） | 11（15.7） | 12（17.9） | 4（5.9） | 5（7.1） | 3（4.5） |
| 下痢 | 8（11.8） | 14（20.0） | 11（16.4） | 3（4.4） | 2（2.9） | 3（4.5） |
| 胃炎 | 7（10.3） | 8（11.4） | 7（10.4） | 5（7.4） | 6（8.6） | 5（7.5） |
| そう痒症 | 5（7.4） | 14（20.0） | 12（17.9） | 0（0） | 3（4.3） | 0（0） |
| 筋肉痛 | 27（39.7） | 29（41.4） | 28（41.8） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 背部痛 | 9（13.2） | 15（21.4） | 10（14.9） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 関節痛 | 7（10.3） | 1（1.4） | 3（4.5） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| その他の有害事象 a) | 32（47.1） | 7（10.0） | 7（10.4） | 24（35.3） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

a）総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計された事象

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 5 例（治療期：腹痛/嘔吐 1 例、予防期：プラセボ群：マラリア、感染性皮膚潰瘍の悪化及び赤痢各 1 例及び本剤低用量群：蜂巣炎 1 例）に認められた。治療期に腹痛/嘔吐を発現した 1 例は、治験薬との因果関係ありと判断され、治験薬投与を中止し回復した。プラセボ群でマラリアを発現した 1 例は治験薬との因果関係ありと判断され、治療により転帰は回復であった。プラセボ群で感染性皮膚潰瘍の悪化した 1 例は治験薬との因果関係は否定され、転帰は不明であった。プラセボ群で赤痢を発現した 1 例は、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。本剤低用量群で蜂巣炎を発現した 1 例は抗菌薬静脈内投与による治療のために入院となり、治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与は継続されたが、転帰は不明であった。投与中止に至った有害事象は、治療期のみに参加した腹痛/嘔吐 1 例、予防期のプラセボ群のマラリア感染 22 例であった。

臨床検査値異常として、プラセボ群及び本剤群でカリウム上昇、ナトリウム低下、アルブミン低下及び BUN 低下が認められたが、治験薬との因果関連は否定された。

**② 熱帯熱マラリア原虫のチャレンジ感染を受けた健康成人を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.9：MALB2002 試験＜1996 年 9 月～1997 年 10 月＞Shapiro TA et al, *Am J Trop Med Hyg*, 60(5): 831-836, 1999）**

外国人健康成人（Non-immune）を対象に、アトバコンの予防薬としての有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（熱帯熱マラリア原虫のチャレンジ感染試験））が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、7 日間の治験薬投与及び原虫チャレンジ感染期には、低用量群としてチャレンジ感染前日（Day-1）にアトバコン 250mg 及びプラセボを、その後の 6 日間（Day0～Day5）にはプラセボを QD にて合計 7 日間、また、高用量群としてアトバコン 750mg を QD にて 7 日間（Day-1～Day5）、プラセボ群ではプラセボを QD にて 7 日間（Day-1～Day5）、それぞれ朝食摂食後に経口投与することと設定された。マラリア原虫のチャレンジ感染（Day0）として、クロロキン感受性の熱帯熱マラリア NF54 株を感染させた蚊（*Anopheles stephensi*）5 匹をコンテナの中に入れ、そ

の中で被験者の腕に刺咬させ、後観察期は 3 カ月と設定された。

ランダム化された 19 例（プラセボ群 5 例、アトバコン低用量群 7 例及びアトバコン高用量群 7 例）が安全性解析対象集団とされ、チャレンジ感染の前の中止例 3 例を除く 16 例（プラセボ群 4 例、アトバコン低用量群 6 例及びアトバコン高用量群 6 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性は被験者の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され、血液中に原虫が検出された場合には培養し、アトバコンに対する感受性が評価された。

全体で 284 血液検体が採取され､いずれもギムザ染色で陰性であった。プラセボ群 4 例の 5 検体が quantitative buffy coat（QBC）法でマラリア原虫陽性であり、このうち 3 例はマラリア感染の徴候が認められた。プラセボ群 4 例の 27 検体が PCR 法でマラリア原虫陽性であり、*in vitro* 培養でも、プラセボ群 4 例の検体でマラリア原虫陽性であった。アトバコン群の検体は、いずれの検査においても陰性であった。

安全性について、予防期及び原虫チャレンジ感染期並びに後観察期に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 80.0%（4/5 例）、アトバコン低用量群 57.1%（4/7 例）及びアトバコン高用量群 100%（7/7 例）であった。いずれかの群で 20%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で複数例の発現が認められた有害事象**

| 事象名 | プラセボ群 | アトバコン低用量群 | アトバコン高用量群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 5 | 7 | 7 |
| 全体 | 4（80.0） | 4（57.1） | 7（100.0） |
| 感染 | 1（20.0） | 1（14.3） | 2（28.6） |
| 鼻炎 | 1（20.0） | 0（0） | 2（28.6） |
| 貧血 | 2（40.0） | 1（14.3） | 2（28.6） |
| 血小板減少症 | 2（40.0） | 0（0） | 0（0） |
| 頭痛 | 4（80.0） | 3（42.9） | 5（71.4） |
| 傾眠 | 0（0） | 0（0） | 2（28.6） |
| 筋肉痛 | 3（60.0） | 1（14.3） | 1（14.3） |
| 発熱 | 2（40.0） | 0（0） | 1（14.3） |
| 悪寒 | 3（60.0） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

副作用は､プラセボ群でAST増加20.0%(1/5例)及びアトバコン高用量群で頭痛及び悪心各14.3%（1/7 例）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

**③ 健康成人を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.10 : MALB3001 試験＜1997 年 2 月～7 月＞Sukwa TY et al, *Am J Trop Med Hyg*, 60: 521-525, 1999）**

熱帯熱マラリア（クロロキン耐性）発症のリスクのある外国人健康成人（Semi-immune）を対象に、本剤のマラリア予防薬としての有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験がザンビア 1 施設で実施された。

用法・用量は、治療期に本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を QD にて 3 日間食後に経口投与後、既感染の可能性を排除した後（治療期）、本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）又はプラセボをそれぞれ QD にて食後経口投与することと設定され、投与期間は 10 週間（予防期）、後観察期間は 4 週間（後観察期）と設定された。

ランダム化された 274 例（プラセボ群 138 例及び本剤群 136 例）が安全性解析対象集団とされ、ベースラインのマラリア血液塗抹標本がない 2 例を除く 272 例（プラセボ群 138 例及び本剤群 134

例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である予防期における予防成功率[104]は、本剤群 75%（100/134 例）及びプラセボ群 51%（70/138 例）であり、下表のとおり本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた。

**表　予防期における予防成功率（ITT 集団）**

| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群との群間差［95%信頼区間］ |
|---|---|---|---|
| 予防成功率 | 51%（70/138 例） | 75%（100/134 例） | 24［12, 36］%<br>p<0.001 |
| 予防失敗（例数） | | | |
| 原虫血症 | 41 | 2 | |
| 中止（有害事象） | 0 | 0 | |
| 中止（その他） | 27 | 32 | |
| 合計 | 68 | 34 | |

%（例数）
Fisher の直接確率法

安全性について、有害事象は、プラセボ群 53.6%（74/138 例）及び本剤群 44.1%（60/136 例）に認められ、副作用は、プラセボ群 21.7%（30/138 例）及び本剤群 13.2%（18/136 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象及び副作用**

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 例数 | 138 | 136 | 138 | 136 |
| 全体 | 74（53.6） | 60（44.1） | 30（21.7） | 18（13.2） |
| 頭痛 | 32（23.2） | 23（16.9） | 14（10.1） | 6（4.4） |
| 腹痛 | 16（11.6） | 9（6.6） | 7（5.1） | 5（3.7） |
| 発熱 | 24（17.4） | 11（8.1） | 4（2.9） | 0（0） |
| 疼痛 | 14（10.1） | 11（8.1） | 4（2.9） | 1（0.7） |

例数（%）

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の肺炎及び気管支肺炎各 1 例であり、いずれの事象も後観察期に認められており、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

臨床検査値異常として、プラセボ群及び本剤群で、カリウム上昇、ナトリウム低下及びグルコース低下が認められたが、治験薬との因果関連は否定された。

**④ 健康成人を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.2.4：MALB3002 試験＜1997 年 2 月～1997 年 7 月＞van der Berg JD et al, *Clin Ther*, 21(4): 741-749, 1999）**

熱帯熱マラリア（クロロキン耐性）発症のリスクのある外国人健康成人（Non-immune）を対象に、本剤のマラリア予防薬としての有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が南アフリカ 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）を QD にて食後経口投与することと設定され、投与期間は 10 週間（予防期）、後観察期間は 4 週間（後観察期）と設定された[105]。予防期の治験薬を少なくとも 1 回投与された 175 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である予防期における予防成功率[104]は、69%（120/175 例）であった。

[105] マラリア流行地域を訪問する被験者に初回投与として流行地域に到着する 48 時間前から本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg）が投与開始された。治験参加の時点でマラリア流行地域に在住する被験者は、予防目的としてメフロキン又はクロロキン+プログアニル塩酸塩を服用していたため、次回投与予定日の 2 日前にそれらの予防薬の服用を中止し、本剤の服用が開始された。

安全性について、有害事象は、44.0%（77/175 例）に認められ、3%以上の発現が認められた事象は、頭痛 10.9%（19/175 例）、インフルエンザ 6.9%（12/175 例）、腹痛 4.0%（7/175 例）、疼痛 3.4%（6/175 例）及び感染 3.4%（6/175 例）であった。副作用は 16.6%（29/175 例）に認められ、3%以上の発現が認められた事象は頭痛 6.9%（12/175 例）であった。

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、マラリア 1 例であったが、治験薬との因果関係は否定されており、本剤の投与は中止され回復した。中止に至った有害事象は、頭痛 2 例、頭痛/腹痛、悪心/浮動性めまい、浮動性めまい、性行為感染症、インフルエンザ及びマラリア各 1 例であった。頭痛 2 例、悪心/浮動性めまい 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。また、治験薬に関連した臨床検査値異常は認められなかった。

**⑤ 小児を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.3.3.2 : MALB3003 試験＜1997 年 1 月～1997 年 7 月＞Lell B et al, *Lancet*, 351: 709-713, 1998）**

熱帯熱マラリア（クロロキン耐性）発症のリスクのある外国人小児（4～16 歳）を対象に、本剤のマラリア予防薬としての有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験がガボン 1 施設で実施された。

用法・用量は、体重に応じて本剤 QD にて食後に 3 日間経口投与後（治療期）[94]、本剤またはプラセボをそれぞれ QD にて食後に経口投与することと設定され[106]、投与期間は 12 週間（予防期）、後観察期は 4 週間（後観察期）と設定された。

ランダム化された 265 例 [84]（プラセボ群 140 例及び本剤群 125 例）が安全性解析対象集団とされ、ベースラインのマラリア血液塗抹標本を採取前に同意撤回された 1 例を除く 264 例が ITT 集団（プラセボ群 140 例及び本剤群 124 例）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である予防期における予防成功率 [104] は、プラセボ群 78%（109/140 例）及び本剤群 92%（114/124 例）であり、下表のとおり本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた。

**表　予防期における予防成功率（ITT 集団）**

| | プラセボ群 | 本剤群 | オッズ比［95%信頼区間］ |
|---|---|---|---|
| 予防成功率 | 78%（109/140 例） | 92%（114/124 例） | 0.31［0.13, 0.68］<br>p = 0.002 |
| 予防失敗（例数） | | | |
| 原虫血症 | 25 | 0 | |
| 中止（有害事象） | 0 | 0 | |
| 中止（その他） | 6 | 10 | |
| 合計 | 31 | 10 | |

%（例数）
体重（11-20kg・>20-30kg・30-40kg・>40kg）を層とした Mantel-Haenzsel 検定

安全性について、有害事象は、プラセボ群 65.0%（91/140 例）及び本剤群 63.2%（79/125 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

[106] 本剤は体重 11～20kg、21～30kg、31～40kg 及び 40kg 超の患者に、それぞれ 62.5mg/25mg、125mg/50mg、187.5mg/75mg 及び 250mg/100mg 投与された。

表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| 事象名 | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 例数 | 140 例 | 125 例 | 140 例 | 125 例 |
| 全体 | 91（65.0） | 79（63.2） | 57（40.7） | 52（41.6） |
| 腹痛 | 41（29.3） | 43（34.4） | 40（28.6） | 39（31.2） |
| 嘔吐 | 9（6.4） | 9（7.2） | 8（5.7） | 9（7.2） |
| 発熱 | 17（12.1） | 7（5.6） | 1（0.7） | 0（0） |
| インフルエンザ | 9（6.4） | 15（12.0） | 0（0） | 0（0） |
| 頭痛 | 33（23.6） | 26（20.8） | 19（13.6） | 17（13.6） |
| 咳嗽 | 13（9.3） | 11（8.8） | 0（0） | 0（0） |
| その他の有害事象 a) | 12（8.6） | 7（5.6） | 0（0） | 0（0） |

例数（%）

a）総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計された事象

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

＜審査の概略＞

**（1）本剤の配合意義について**

機構は、マラリアに対する本剤の配合意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マラリアは熱帯・亜熱帯のアフリカ、中東、アジア、オセアニア及び中南米の国々に広く分布しており、熱帯熱マラリアの流行地域のほぼ全域においてクロロキン耐性が、東南アジアの一部ではメフロキン耐性が確認されており[107),118)]、東南アジア、アフリカ及びアマゾン川流域ではスルファドキシン/ピリメタミンに対する耐性マラリアも認められており[108),142)]、東南アジアやブラジルではキニーネに対する耐性マラリアも報告されている[109)]ことから、マラリア治療において新たな作用機序を有する薬剤が必要と考える。

アトバコン単剤投与時の治癒率は、海外臨床試験（115-003、115-005 及び 115-012 試験）において 25～76%と低く、マラリアの治療には効果不十分と考えられたこと、アトバコン単剤投与によりマラリアの耐性化が誘導されやすいこと[35)]を踏まえると、アトバコン単剤をマラリア治療として使用することは推奨されないと考えられる。また、プログアニル塩酸塩単剤については、マラリアが流行しているすべての地域において耐性マラリアが出現し[47)]、単剤での使用は推奨されていないこと[110)]、海外第Ⅱ相試験（115-005 試験）［「＜提出された資料の概略＞（1）海外臨床試験の概要、1）マラリアの治療に対する海外臨床試験、② 成人患者を対象とした第Ⅱ相試験」の項参照］における治癒率は 0～8%であったことを踏まえると、プログアニル塩酸塩単剤は熱帯熱マラリアの治療効果は不十分と考えた。

しかしながら、アトバコン及びプログアニル塩酸塩はそれぞれマラリア原虫の DNA 合成を異なる作用機序により阻害し［「（ｉ）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、3）作用機序」の項参照］、両成分を併用することで、DNA 合成が異なる作用機序で同時に阻害されることにより、単剤よりも強い抗マラリア活性が期待され、各薬剤に対する耐性マラリア原虫の出現を抑制するとともに、すでに存在しているプログアニル耐性マラリア原虫に対しても抗マラリア活性を期待できると考える。また、本剤に対する耐性マラリアの症例報告はあるものの、大規模

107) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases seventh edition

108) Mita T, *Acta Trop,* 114: 166-170, 2010

109) Jameson JL et al editors, *Harrison's Principles of international medicine 18th edition*, 1688-1705, 2011、Wernsdorfer WH, *Acta Trop*, 56: 143-156, 1994

110) WHO. *Guideines for the treatment of malaria.* Second ed. Geneva: 2010b

な発生は報告されていないこと[58]、アトバコンとプログアニル塩酸塩を併用投与時の治癒率は、83～100%（海外第Ⅱ相試験：115-005 試験）であり、アトバコン単剤又はプログアニル塩酸塩単剤と比較して高く、アトバコン及びプログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間経口投与することで治癒率が 100%となり、再燃はなく忍容性も良好であったことから、薬剤耐性化の観点及び海外臨床試験成績から両薬剤の配合意義は認められると考える。

以上より、アトバコンとプログアニル塩酸塩を配合することに意義はあるものと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

**（2）臨床データパッケージについて**

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージの構成について、以下のように説明している。

本剤は、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「医療上の必要性が高い未承認の医薬品」（平成 21 年 9 月 28 日付医政研発 0928 第 1 号及び薬食審査発 0928 第 1 号）として開発要請がなされ、承認申請の可能性について検討した結果、マラリアは生命の危険性が高い疾患であることから、罹患した場合は早期に最適な治療を開始する必要があること、抗マラリア薬に対する耐性化が拡大しており、国内で承認されている抗マラリア薬では薬剤耐性等の問題から治療効果が不十分で救命できない可能性があること、欧米ではマラリア予防において本剤の予防内服が勧められていること[111),112)]を踏まえ、本邦においても本剤の必要性は高いと判断した。しかしながら、本邦のマラリア患者は年間約 50～80 人と少数であり[113)]、国内臨床試験の実施は困難と考えられたことから、既存の海外臨床試験成績及び日本人の使用経験を通じたデータを用いて、新たに臨床試験を実施せずとも承認申請は可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

熱帯・亜熱帯地域のマラリア流行地域への渡航に伴いマラリア原虫に暴露される危険が増加し、特に熱帯熱マラリアは短期間で重症化するため、無治療又は不適切な治療により死亡に至る可能性があること[7)]、マラリア罹患のリスクは海外のマラリア流行地域への渡航時に概ね限られており、本邦でのマラリア患者は少数であること及び国内で承認されている抗マラリア薬[9)]では薬剤耐性等の問題から治療効果が不十分であり、マラリア治療の新たな選択肢として本剤の承認が望ましいと考えられることを踏まえると、日本人における有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていないものの、海外臨床試験成績を利用した承認申請は受け入れ可能と考える。

本申請で提出された資料において、日本人及び外国人での本剤経口投与時のアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの薬物動態に大きな差異は認められず［「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）日本人と外国人の薬物動態の類似性について」の項参照］、マラリア原虫のアトバコン/プログアニル塩酸塩に対する感受性について、本剤の海外承認前後で特段の差異は認められていないことから［「3．非臨床に関する資料（ⅰ）薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）*Plasmodium* 属に対するアトバコン/プログアニル塩酸塩の抗マラリア原虫活性及び耐性機序について」の項参照］、海外臨床試験成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると考える。

111) CDC, Choosing a Drug to Prevent Malaria http://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html ; 2010<2012 年 10 月>
112) Health Protection Agency Guidelines for Malaria Prevention in Travelers from the United Kingdom, 2007
113) IDSC 2010 http://idsc.nih.go.jp/disease/malaria/2010week38.html<2012 年 10 月>

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

### (3) 有効性について

機構は、本剤のマラリアに対する治療及び予防効果について、提出された海外臨床試験成績を中心に検討した結果、成人及び小児の熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性は期待できると判断した。

なお、本邦における本剤の治療投与時の有効性について、1999 年～2004 年に本剤又はメフロキンが合併症のない熱帯熱マラリア成人患者（本剤群 20 例及びメフロキン群 50 例）に投与[114]されたときの治癒率は、本剤群 100%（20/20 例）及びメフロキン群 98%（49/50 例）であった[87]。さらに、2005 年～2009 年の本剤の国内使用実績が報告されており[115]、熱帯熱マラリア患者 13 例（成人 11 例及び小児 2 例）に本剤が投与され、2 例の不明を除いた全例で治癒が認められた。

また、本邦における予防投与時の有効性について、本剤又はメフロキンがマラリア流行地域への渡航者（本剤群 278 例及びメフロキン群 38 例）に対して投与[116]されたとき、各群 1 例を除きマラリアの発症は認められなかった[117]。

以上より、得られたデータは限られているものの日本人に対して特段問題となる結果は得られていないと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) マラリア患者の治療に対する本剤の有効性について

##### ① 熱帯熱マラリア患者の治療に対する本剤の有効性

申請者は、熱帯熱マラリアに対する本剤の治療に対する有効性について、以下のように説明している。

合併症のない外国人熱帯熱マラリア患者を対象に実施したアトバコン1000mg及びプログアニル塩酸塩400mgを併用投与時の実薬を対照とした第Ⅲ相比較試験7試験（115-120、115-122、115-127、115-130、115-131、115-134 及び 115-135 試験）及び本剤を用いた実薬を対照とした第Ⅲ相比較試験 1 試験（115-136 試験）において、対照群と同等又は対照群よりも高い有効性が示されている［「＜提出された資料の概略＞（1）海外臨床試験の概要、1）マラリアの治療に対する海外臨床試験」の項参照］。

また、マラリア流行地域のほぼ全域においてクロロキン耐性が、東南アジアの一部（ミャンマーとタイ及び中国との国境地帯、タイとカンボジアとの国境地帯及びベトナム南部）ではメフロキン耐性が、東南アジアやブラジルからはキニーネ耐性が報告されている[118),119)]が、東南アジア、アフリカ及び南米で実施された 4 試験（115-122、115-134、115-135 及び 115-136 試験）では、アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間経口投与時の治癒率は対照と比較して高

---

114) 本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000mg/400mg）QD の 3 日間経口投与、又は、メフロキン 15～25mg/kg を 1～3 回に分割して経口投与。

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

116) マラリア流行地域への渡航 2 日前から帰国後 7 日まで本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg）QD 経口投与、又は、マラリア流行地域への渡航 1 週前から帰国後 4 週までメフロキン 250mg を 1 週間に 1 回経口投与。

117) Kato T et al, *J Infect Chemother*, DOI 10.1007/s10156-012-0446-z

118) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th edition

119) Wernsdorfer WH, *Acta Tropica*, 56: 143-156, 1994

かったことから、クロロキン耐性、メフロキン耐性及びキニーネ耐性地域で罹患した熱帯熱マラリアに対しても本剤の有効性は示されていると考える。さらに、海外の成書[118)]において本剤は第二選択薬とされているが、海外ガイドライン[120)]では、クロロキン耐性又は耐性不明地域で感染した合併症のない熱帯熱マラリア又は原虫が未確認のマラリアに対して本剤が第一選択薬として推奨されており、国内ガイドライン[121)]において、本剤は未承認であるが合併症のない熱帯熱マラリアに対する治療薬として推奨されている。

以上より、本剤は合併症のない熱帯熱マラリアに対する有効性が示されているものと考えている。

機構は、以下のとおり考える。

提出された実薬を対照とした第Ⅲ相試験は、ほとんどがクロロキン耐性（又は多剤耐性）の地域で実施されているが、熱帯熱マラリアの流行地域のほぼ全域でクロロキン耐性が確認され、東南アジアの一部ではメフロキン耐性が確認されていることから[107),118)]、クロロキン耐性及びメフロキン耐性の熱帯熱マラリア原虫が分布している地域において実施された試験成績から、本剤の熱帯熱マラリアの治療に対する有効性を検討することに特段の問題はないと考える。

その上で、①クロロキン耐性を示す熱帯熱マラリア原虫に対して、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg の併用投与（115-135 試験）又は本剤（115-136 試験）投与時の治癒率は、クロロキンと比較して高く、メフロキン耐性地域であるタイで実施された第Ⅲ相試験（115-122 試験）においても、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg の併用投与時の治癒率はメフロキン投与と比較して高く、これらの試験におけるアトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg の併用投与時の治癒率に差異は認められなかったこと、②Non-immune の患者を対象とした第Ⅲ相試験（115-130 試験）の成績では、Semi-immune の患者に対して実施された試験と同様の治癒率が示されていること、③米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）のガイドラインでは本剤による治療が推奨されており[122),123)]、本邦のガイドラインにおいても、本剤による治療が推奨されていること[121)]及び海外の成書[107),118)]においても本剤による治療法が記載されていることを踏まえると、合併症のない熱帯熱マラリアの治療に対する本剤の有効性は期待できると考える。

**② 非熱帯熱マラリア患者の治療に対する本剤の有効性**

申請者は、非熱帯熱マラリアの治療に対する本剤の有効性に関して、以下のように説明した。

合併症のない外国人非熱帯熱マラリア患者を対象に、アトバコン 1000mg 及びプログアニル塩酸塩 400mg 併用投与時の有効性及び安全性が検討された海外第Ⅱ相試験（115-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（115-134 試験）において、各試験における投与 28 日後の血液塗抹標本の陰性化は下表のとおりであった。

120) CDC Guideline for Treatment of Malaria (Guidance For Clinicians), 2009 http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf<2012 年 10 月>

121) 熱帯病治療薬研究班, *寄生虫症薬物治療の手引き*, 2010

122) CDC Guideline for Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians), 2011; http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf<2012 年 10 月>

123) CDC Guideline for Treatment of Malaria in the United States-updated September 23,2011; http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf<2012 年 10 月>

表　非熱帯熱マラリア患者におけるアトバコン/プログアニル塩酸塩の治療効果

| 試験番号<br>（実施国：薬剤耐性） | 非熱帯熱マラリアの種類<br>（免疫の有無） | 投与対象 | 28 日後に血液塗抹標本で<br>陰性化した例数 |
|---|---|---|---|
| 115-005（コホート 14）<br>（タイ：多剤耐性） | 三日熱マラリア<br>（Semi-immune） | 成人患者（25 例） | 6/19 例 [b)] |
| 115-134<br>（ガボン:クロロキン耐性） | 卵形マラリア [a)]<br>（Semi-immune） | 成人患者（4 例 | 3/3 例 [c)] |
| | 四日熱マラリア<br>（Semi-immune） | 成人患者（3 例） | 3/3 例 |

a）熱帯熱マラリアとの混合感染の 1 例を含む。
b）追跡不能 6 例のため、評価対象は 19 例。
c）追跡不能 1 例のため、評価対象は 3 例。

海外第Ⅱ相試験（115-005 試験）で陰性化が得られなかった要因として、三日熱マラリアでは肝細胞内で休眠体（ヒプノゾイト）として持続感染している原虫が再活性化することで再発する特性を有することから、本剤投与後に休眠体（ヒプノゾイト）に対して有効な根治治療（プリマキン）を受けなかったために再発した可能性が高いと考えている。

一方で、赤血球内サイクルの非熱帯熱マラリアに対する抗マラリア効果[124)]、本邦における 2005 年以降の使用実績[125)]、インドネシアで実施された臨床試験[126)]、非熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅲ相試験（115-134 試験）[127)] 及びバヌアツで実施されたプログアニル塩酸塩の有効性及び安全性が検討された臨床試験成績[128)] から、各種マラリア原虫（*P. vivax*、*P. ovale* 及び *P. malariae*）感染患者におけるマラリア血症及び症状の消失が報告されていること、国内ガイドライン [121)] において、本剤は未承認であるが、非熱帯熱マラリアの急性期治療に推奨されていることを踏まえると、本剤は *P. falciparum* と同様に、*P. vivax*、*P. ovale* 及び *P. malariae* に対しても抗マラリア活性を示し、これら 3 種類のマラリア原虫感染患者の治療に有効と考えている。

機構は、以下のとおり考える。

本剤は、マラリア原虫（メロゾイト）が分裂増殖する [107),118)] 赤血球内サイクルに作用することから、各種マラリアの急性期に有効性が認められると考えられるが、三日熱マラリア及び卵形マラリアで肝細胞に形成される休眠体（ヒプノゾイト）では DNA 合成が低レベルであり、本剤の DNA 合成阻害作用は期待できないこと、海外第Ⅱ相試験（115-005 試験）では、投与 28 日後の血液塗抹標本の陰性化に至った患者は 6/19 例であり、13/19 例で原虫血症の再発が認められていること、CDC ガイドライン [122),123)] においてもクロロキン耐性地域における合併症のない三日熱マラリアに対し、本剤はプリマキンとの併用投与が推奨されていること及び本邦のガイドライン [121)] においては、本剤は非熱帯熱マラリアの急性期治療に用いられると記載されているが、根治治療としてプリマキンの併用投与が推奨されていることを踏まえると、非熱帯熱マラリアの急性期治療に対して本剤は有用と考えられるものの、休眠体（ヒプノゾイト）に対する本剤の有効性は期待できないことを添付文書において注意喚起する必要があると考える。

### ③ 小児患者に対する有効性

申請者は、以下のとおり説明している。

124) Looareesuwan S et al, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 54(1): 62-66, 1996
125) Kimura M et al, *Parasitol Int*, 61(3): 466-469, 2012
126) Lacy MD et al, *Clin Infect Dis*, 35(9): e92-95, 2002
127) Radloff PD et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 90(6): 682, 1996
128) Kaneko et al, *J Infect Dis*, 179(4): 974-979, 1999

合併症のない小児熱帯熱マラリア患者（5～12 歳）を対象とした海外第Ⅲ相試験（115-123 試験）及び小児患者（3～12 歳）を対象としたハロファントリンを対照とした海外第Ⅲ相試験（115-131 試験）において、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与時の治癒率[90)]は、それぞれ 100%（26/26 例）及び 93.8%（76/81 例）、ハロファントリン投与時では 90.4%（75/83 例）であり、同様であったこと［「＜提出された資料の概略＞（1）海外臨床試験の概要、1）マラリアの治療に対する海外臨床試験」の項参照］から、本剤は小児熱帯熱マラリア患者に対する有効性は示されていると考える。

なお、小児非熱帯熱マラリア患者に対してアトバコン/プログアニル塩酸塩が投与された臨床試験成績は得られていない。

機構は、以下のとおり考える。

小児の熱帯熱マラリア患者に対する海外臨床試験成績では、アトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与時の治癒率はハロファトリンと同様であったこと、小児におけるアトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与時の治癒率は、成人を対象とした海外臨床試験成績と同様であったこと、海外ガイドライン[123)]、成書[129),130)]において、本剤は熱帯熱マラリア小児患者の治療に推奨されていることを踏まえると、小児の熱帯熱マラリア治療に対する本剤の有効性は期待できると考える。一方、小児の非熱帯熱マラリアの治療に対する本剤の有効性に関する試験成績は得られていないが、マラリア原虫の感染機序に成人と小児で差異はないと考えられることから、成人と同様に非熱帯熱マラリアの急性期治療に対して有用と考えられるものの、成人と同様の注意喚起は必要と考える。

**2）マラリアの発症予防に対する本剤の有効性**

申請者は、熱帯熱マラリア及び非熱帯熱マラリアの予防における本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

**① 熱帯熱マラリアの発症予防に対する本剤の有効性**

熱帯熱マラリア発症の予防効果を検討することを目的として実施された健康成人対象の海外第Ⅱ相試験（MALB2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MALB3001 試験及び MALB3002 試験）における本剤の予防成功率[104)]は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較において、統計学的に有意であった。また、小児の熱帯熱マラリア発症の予防効果を検討することを目的として実施された海外第Ⅲ相試験（MALB3003 試験）における予防成功率[104)]は、プラセボ群 78%（109/140 例）及び本剤群 92%（114/124 例）であり、群間差及びその 95%信頼区間は 31%［13%, 68%］であり、プラセボ群と本剤群の対比較において、統計学的に有意であった（p = 0.002、体重を層とした Mantel-Haenszel 検定）。

129) *Red Book* 2006 27th edition
130) *Nelson Text Book of Pediatrics* 18th edition

**表　外国人健康成人を対象としたマラリア予防試験における予防成功率（ITT 集団）**

| 試験番号<br>（実施国、薬剤耐性） | MALB2001<br>（ケニア、クロロキン耐性） | | | MALB3001<br>（ザンビア、クロロキン耐性） | | MALB3002<br>（南アフリカ、クロロキン耐性） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与対象（免疫の有無） | 健康成人（18～65歳）<br>（Semi-immune） | | | 健康成人（16～65歳）<br>（Semi-immune） | | 健康成人（16～65歳）<br>（Non-immune） |
| 投与薬剤 | プラセボ群 | 本剤<br>低用量群[a)] | 本剤<br>高用量群[b)] | プラセボ群 | 本剤群[a)] | 本剤[a)] |
| 例数 | 65 | 68 | 65 | 138 | 134 | 175 |
| 予防成功[c)] 例数 | 26 | 54 | 54 | 70 | 100 | 120 |
| 予防成功率 | 40% | 79% | 83% | 51% | 75% | 69% |
| 群間差［95%信頼区間］ | ― | 39［23, 55］%<br>p<0.001[d)] | 43［26, 58］%<br>p<0.001[d)] | ― | 24［12, 36］%<br>p<0.001[d)] | ― |
| 予防失敗[c)]<br>合計<br>原虫血症<br>中止（有害事象）<br>中止（その他） | <br>39<br>28<br>0<br>11 | <br>14<br>0<br>0<br>14 | <br>11<br>0<br>0<br>11 | <br>68<br>41<br>0<br>27 | <br>34<br>2<br>0<br>32 | <br>55<br>1<br>3<br>51 |

a）本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）QD、10 週間投与
b）本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg）QD、10 週間投与
c）理由によらず予防期終了前に中止となったすべての被験者は「予防失敗例」とされ、それ以外を「予防成功例」とされた。
d）Fisher の直接確率法　検定の多重性は Bonferroni 法により調整（有意水準：両側 2.5%：MALB2001 試験）

以上より、Semi-immune を対象とした試験において、本剤投与時の熱帯熱マラリアの予防効果はプラセボよりも高く、Non-immune においても同様の予防成功率が認められたことから、本剤の熱帯熱マラリアの予防効果は示されていると考える。

**② 非熱帯熱マラリアの発症予防に対する本剤の有効性**

海外の臨床報告において、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本剤の抗マラリア活性が確認されていること[125)]、三日熱マラリア流行地域であるインドネシアにおいて本剤の三日熱マラリアに対する予防効果を検討するために実施されたプラセボ対照比較試験における本剤の有効率[131)]は 84%と報告されていること[132)]、三日熱マラリア流行地域である南米のコロンビアにおいて Non-immune の健康成人を対象に実施されたプラセボ対照比較試験では、本剤の三日熱マラリアに対する有効率[131)]は 97%と報告されていること[133)]、エチオピアへの旅行者の質問調査の結果、アトバコン/プログアニルを服用した 11 例全員にマラリアの発症が認められなかったのに対して、メフロキンを服用した 4/12 例が *P. vivax* に、1/12 例が *P. ovale* に、2/12 例が種類不明のマラリア原虫に感染し、ドキシサイクリンを服用した 4/6 例が *P. vivax* に、1/6 例が *P. malariae* に感染したと報告されていることから[134)]、本剤はこれら非熱帯熱マラリアに対する予防効果は期待できると考える。

また、海外ガイドライン[111),112)]、成書[118)]及び国内ガイドライン[7)]においてもマラリア予防に対して本剤の使用が推奨されていることから、本剤がマラリア予防に有効であると考えている。

機構は、以下のとおり考える。

本剤の熱帯熱マラリアの発症予防について、海外臨床試験（MALB2001 試験、MALB3001 試験

131) 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）］
132) Ling J et al, *Clin Infect Dis*, 35: 825-833, 2002
133) Soto J et al, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 75(3): 430-433, 2006
134) Mavrogordato A et al, *J Infect,* May 16 [Equb ahead of print], 2012

及び MALB3003 試験）における本剤投与時の予防成功率は、プラセボと比較して統計学的に有意に高いこと、海外ガイドライン[112),135)]及び成書[107),118)]においても熱帯熱マラリアの予防に対する本剤の使用が推奨されていることから、成人及び小児における熱帯熱マラリア予防に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

また、非熱帯熱マラリアの予防について、マラリア赤血球内サイクル及び一次肝細胞ステージ[136)]における本剤の抗マラリア効果が報告されており、海外文献では非熱帯熱マラリアに対する本剤の予防効果が報告されていること、CDC ガイドライン[137)]でも三日熱マラリア流行地域（アフガニスタン、アゼルバイジャン及びアルゼンチン Salta 州）への渡航者に本剤の使用が推奨されていることから非熱帯熱マラリアの予防に対して一定の有効性は期待できると考える。

### （4）安全性について

機構は、熱帯熱マラリアの治療及び予防に対する本剤の安全性については、以下の検討を踏まえて忍容可能と考えるものの、日本人に対する投与経験は極めて限られていると考えることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1）マラリア治療に対する本剤の安全性について

申請者は、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与時の熱帯熱マラリア治療時における安全性について、以下のとおり説明した。

12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 7 試験（115-120、115-122、115-127、115-130、115-134、115-135 及び 115-136 試験）及び小児患者（3 歳～12 歳）を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験（115-123 及び 115-131 試験）の各試験における有害事象の発現頻度並びに 12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした 7 試験並びに小児患者（3 歳～12 歳）を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験におけるアトバコン/プログアニル塩酸塩投与群時に 5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

**表　各試験における有害事象発現率**

| 試験名 | アトバコン/プログアニル塩酸塩 | 対照 | 対照薬 |
|---|---|---|---|
| 12 歳以上の患者を対象とした試験 | | | |
| 115-120 | 91.5%（75/82 例） | 93.8%（76/81 例） | P/S |
| 115-122 | 29.7%（27/91 例） | 25.3%（23/91 例） | メフロキン |
| 115-127 | 88.5%（77/87 例） | 95.5%（84/88 例） | QN+TC |
| 115-130 | 80.0%（20/25 例） | 65.2%（15/23 例） | HLF |
| 115-134 | 80.3%（61/76 例） | 87.3%（62/71 例） | ADQ |
| 115-135 | 43.6%（24/55 例） | 32.7%（18/55 例） | CQ 又は CQ+P/S |
| 115-136 | 80.0%（16/20 例） | 77.8%（7/9 例） | P/S |
| | | 78.6%（11/14 例） | CQ |
| 小児患者（3 歳～12 歳）を対象とした試験 | | | |
| 115-131 | 51.2%（43/84 例） | 63.1%（53/84 例） | HLF |
| 115-123 | 87.1%（27/31 例） | - | |

ADQ＝ アモジアキン、CQ＝ クロロキン、P/S＝ ピリメタミン/スルファドキシン、QN＝ キニーネ、TC＝ テトラサイクリン、HLF＝ ハロファントリン

135) CDC Infectious Diseases Related to Travel Chapter 3　Malaria http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm<2012 年 10 月>

136) ヒト体内に侵入したスポロゾイトが速やかに肝臓に取り込まれ、肝細胞内で数千個に分裂する段階。

137) CDC Malaria Information and Prophylaxis, by Country　http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html<2012 年 10 月>

表　アトバコン/プログアニル塩酸塩投与時に 5%以上の発現が認められた有害事象（熱帯熱マラリア治療時）

| 事象名 | 12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした試験 | 小児患者（3 歳～12 歳）を対象とした第Ⅲ相試験 [a)] |
|---|---|---|
| 例数 | 436 | 116 |
| 全体 | 300（68.8） | 70（60.9） |
| 脾腫 | 15（3.4） | 7（6.1） |
| 食欲減退 | 49（9.2） | 15（13.0） |
| 不眠症 | 42（9.6） | 9（7.8） |
| 浮動性めまい | 36（8.3） | - |
| 頭痛 | 98（22.5） | 22（19.1） |
| 咳嗽 | 30（6.9） | 24（20.9） |
| 腹痛 | 115（26.1） | 16（13.9） |
| 下痢 | 61（15.0） | 7（6.1） |
| 悪心 | 64（15.7） | 7（6.1） |
| 嘔吐 | 74（17.0） | 19（16.5） |
| そう痒症 | 32（7.3） | 11（9.6） |
| 無力症 | 61（15.0） | 7（6.1） |
| 筋肉痛 | 43（9.9） | - |
| 背部痛 | 35（8.0） | - |

例数（%）

a）115-123 試験の 1 例では、治験薬投与後の有害事象が集積されなかったため、発現頻度は 115 例で計算された。

12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした試験における有害事象発現率はアトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与時 29.7～91.5%及び対照 25.3～95.5%であり、試験間で有害事象の発現頻度に差異が認められたものの、各臨床試験における有害事象の種類や頻度は、アトバコン/プログアニル塩酸塩投与時と対照とで同様であった。また、小児患者（3 歳～12 歳）を対象とした海外第Ⅲ相試験（115-131 試験）における有害事象発現率は、アトバコン/プログアニル併用投与群 51.2%（43/84 例）、ハロファントリン群で 63.1%（53/84 例）であり、アトバコン/プログアニル併用投与群とハロファントリン群で同様であった。なお、海外第Ⅲ相試験で認められた有害事象は、試験開始前より認められていた事象で、急性期のマラリア感染で高頻度に認められる事象であり、その重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

本邦における本剤の治療投与時の安全性について、1999 年～2004 年に合併症のない熱帯熱マラリア患者 23 例（成人 20 例及び小児 3 例）に本剤が投与され、成人（本剤群 20 例及びメフロキン群 50 例）で安全性が検討されており [87)]、本剤群の 15%（3/20 例）に肝酵素上昇が認められたが、2～4 週間で正常値に回復した。また、メフロキン群では 38%（19/50 例）に有害事象が発現し、主な事象は浮動性めまい 8 例及び悪心/嘔吐 7 例等であった。なお、本剤が投与された小児（3 例）では有害事象の発現は認められなかった。さらに、2005 年～2009 年の本剤の国内使用実績が報告されており [115)]、合併症のない熱帯熱マラリア患者 13 例（成人 11 例及び小児 2 例）に本剤が投与され、副作用は頭痛/悪心/肝機能障害/白血球数減少/血小板数減少及び頭痛/下痢が各 1 例に認められた。三日熱マラリア患者 4 例及び卵形マラリア患者 1 例にも本剤が投与されたが、本剤に関連する有害事象は認められなかった。

機構は、海外市販後に収集された本剤の安全性情報について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の市販後安全性情報（1996 年 10 月 21 日～2011 年 10 月 31 日、推定使用例数 : 成人 12,480,235 例、小児 442,140 例）として、累計 11,648 件の有害事象が報告[138)] され、200 件以上報告された事象

138) 医療関係者において確認されていない報告及び規制当局からのみ報告された非重篤な報告は除く。

は、下痢 665 件、悪心 491 件、嘔吐 414 件、頭痛 410 件、発熱 394 件、妊娠時の母体の暴露 372 件、発疹 293 件、マラリア 242 件、上腹部痛 234 件、薬効欠如 231 件、腹痛 225 件、浮動性めまい 223 件及び疲労 201 件であり、海外臨床試験で認められた事象と大きな差異は認められなかった。

機構は以下のとおり考える。

熱帯熱マラリア患者の治療を対象とした比較臨床試験成績から、成人及び小児におけるアトバコン/プログアニル塩酸塩投与時の有害事象発現率は対照と比較して大きな差異は認められておらず、認められた事象も急性期のマラリア感染患者で認められる事象であり、重症度も軽度～中等度であったこと、海外市販後で報告された事象は海外臨床試験成績と同様であることを踏まえると、本剤投与時の安全性に大きな問題はないと考える。しかしながら、日本人での本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後調査において、本剤が投与された症例の安全性情報を収集する必要があり、新たな知見が得られた場合には適宜臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

**2）マラリア予防に対する本剤の安全性について**

申請者は、本剤投与時のマラリア予防における安全性について、以下のとおり説明した。

マラリア流行地域における健康成人を対象とした本剤のマラリア予防効果を検討することを目的として実施した海外第Ⅲ相試験 3 試験（MALB2001 試験、MALB3001 試験及び MALB3002 試験）において、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

**表　いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象（健康成人を対象としたマラリア予防の 3 試験の併合）**

| 事象名 | 本剤群（381 例） | プラセボ群（206 例）[a)] |
|---|---|---|
| 全体 | 187（49.1） | 133（64.6） |
| 頭痛 | 63（16.5） | 56（27.2） |
| 腹痛 | 24（6.3） | 21（10.2） |
| 咳嗽 | 16（4.2） | 17（8.3） |
| 筋肉痛 | 25（6.6） | 23（11.2） |
| 発熱 | 12（3.1） | 26（12.6） |
| 疼痛 | 21（5.5） | 14（6.8） |
| 上気道感染 | 20（5.2） | 15（7.3） |

例数（%）

a）MALB2001 試験（68 例）及び MALB3001 試験（138 例）のプラセボ群の併合

健康成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 3 試験における有害事象発現率は、本剤群 49.1%（187/381 例）及びプラセボ群 64.6%（133/206 例）であったこと、熱帯熱マラリア発症のリスクのある小児（4～16 歳）を対象とした海外第Ⅲ相試験（MALB3003 試験）での有害事象は、本剤群 63.2%（79/125 例）及びプラセボ群 65.0%（91/140 例）であり［「＜提出された資料の概略＞（1）海外臨床試験の概要、2）熱帯熱マラリア発症の予防に対する海外臨床試験、⑤ 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照」］、有害事象発現率はプラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められ、有害事象による中止例は 29 例（プラセボ群 23 例、本剤群 6 例）に認められたが、本剤群の中止例（6 例）は頭痛 2 例、嘔気/浮動性めまい、性感染症、インフルエンザ及びマラリア各 1 例であり、多くの被験者では投与を継続することが可能であったと推測できることから、マラリア予防を目的とした本剤の忍容性は確認されたと考える。

機構は、マラリア予防を目的とした本剤投与に際しては、流行地域滞在中に投与されることが想定されるから、本剤の使用が長期間におよぶ可能性があるため、本剤の長期投与時の安全性について、

申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

インドネシアで実施した投与期間 20 週のプラセボ対照比較試験において、有害事象発現率は本剤群 94%及びプラセボ群 91%と同様であったと報告されていること[132)]、エリトリアに派遣された健康成人（軍人）に本剤を 6 カ月間投与し、評価可能な 184 例においては重篤な有害事象は認められなかったと報告されていること[139)]、リベリアに派遣された健康成人（軍人）に本剤又はメフロキンを 6 カ月間投与し、評価可能な 652 例（本剤群 161 例及びメフロキン群 491 例）における有害事象発現率は本剤群 34%及びメフロキン群 57%であり、メフロキン群と比較して本剤群が少ない傾向にあったと報告されていること[140)]、マラリア流行地域に渡航した健康成人（Non-immune）に本剤を投与（平均投与期間 17.6 週、範囲 4.1～130.6 週）し、評価可能な 169 例のうち 56%（94/169 例）に有害事象が認められたが、12 カ月時点で軽度（GradeⅠ）から中等度（GradeⅡ：投与中止すると規定）へ有害事象が若干増加しているものの、重度（GradeⅢ：医師に訪問すると規定）の有害事象の増加は認められなかったと報告されており[141)]、本剤長期投与時に認められた事象は、短期投与試験と同様に胃腸障害及び神経精神障害が主なものと報告されていることから、本剤の長期投与時の安全性に大きな問題はないと考える。

なお、小児に対する本剤の長期投与時の安全性について、海外市販後安全性情報（1996 年 10 月 21 日～2011 年 10 月 31 日、推定使用例数：小児 442,140 例）において特筆すべき事項は報告されていないが、小児安全性に関して十分に検討された臨床試験は実施されていないことを踏まえ、添付文書の使用上の注意の小児等への投与の項に、小児への 12 週を超える投与に対する安全性は検討されていない旨を追記することが適切と考えた。

機構は、以下のとおり考える。

熱帯熱マラリアの発症予防に対する本剤投与時の安全性について、海外臨床試験成績（MALB2001、MALB3001、MALB3002 及び MALB3003 試験）では、本剤群とプラセボ群の有害事象発現率に大きな差異は認められておらず、熱帯熱マラリアの発症予防を目的とした長期投与時の安全性についても、海外の文献報告においてプラセボ群と比較して大きな差異は認められず、長期投与時の重症度の増悪は報告されていないことを踏まえると、熱帯熱マラリアの発症予防に対する本剤投与時の安全性に大きな問題はないと考える。なお、本邦においても予防を目的に 28 日間を超えて（86 日間まで）投与された症例も報告されており[117)]、本剤は熱帯熱マラリア流行地域への渡航期間中服用し続ける必要があると想定されることから、投与期間については特に制限しないことが適切と考える。

ただし、本邦における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後調査において、マラリア予防のために投与された症例における安全性情報を収集する必要があり、新たな知見が得られた場合には適宜臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

### （5）臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

合併症のない熱帯熱マラリアは、クロロキン感受性又は非感受性地域により推奨される薬剤が異な

139) Petersen E, *J Travel Med,* 10 Suppli 1: S13-15, 2003
140) Andersson H et al, *Military Medicine,* 173: 1194-1198, 2008
141) Van Genderen PJJ et al, *J Travel Med,* 14: 92-95, 2007

るが[118),122),123)]、熱帯熱マラリア流行地域のほぼ全域においてクロロキン耐性が、東南アジアの一部（ミャンマーとタイ及び中国との国境地帯、タイとカンボジアとの国境地帯及びベトナム南部）においてメフロキン耐性が、東南アジアやブラジルにおいてキニーネ耐性が報告されている[118),119)]。熱帯熱マラリアの治療には耐性の少ない治療薬を選択すべきであり、海外ガイドライン[120)]では本剤及びアーテメータ/ルメファントリンが、海外の成書[142)]では、アルテミシニン系薬剤を含む多剤併用療法が第一選択として推奨されており、本剤は第二選択薬に位置付けられている。現在、本邦で承認されている抗マラリア薬はメフロキン及び塩酸キニーネのみであることから、本邦では本剤が熱帯熱マラリア治療の第一選択薬に位置付けられると考える。なお、熱帯熱マラリアが重症化した場合、一般的に意識低下と重大な臓器不全を伴うことが多く、体液平衡の管理が重要となることから、他の治療を考慮する旨を注意喚起することが適切と考える。

非熱帯熱マラリア治療に関して､海外ガイドライン[120)]ではクロロキンの使用が推奨されているが、本邦でクロロキンは承認されておらず、クロロキン耐性地域では、本剤あるいはメフロキンが推奨されているものの、非熱帯熱マラリアの流行地である東南アジアはメフロキン耐性が報告[125)]されていることから、本邦では、非熱帯熱マラリアの治療においても、本剤が第一選択薬として位置付けられると考える。

マラリアの予防については、海外のガイドライン[111),112)]及び成書[142)]において、クロロキン、ドキシサイクリン、メフロキン及びプリマキン等とともに本剤の使用が推奨されている。本邦におけるマラリア予防ガイドライン[7)]では、唯一適応がある薬剤としてメフロキンの使用が推奨されているものの、クロロキン耐性地域では、メフロキンの耐性が報告されていること、精神神経症状[120)]の発現により服用できない場合があることから、本邦において、本剤はマラリア予防に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

以上を踏まえ、本剤の申請効能・効果を以下のとおり設定した。

＜効能・効果案＞

マラリアの治療及び予防

機構は、以下のとおり考える。

熱帯熱マラリアの治療については、成人及び小児ともに「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項で確認した海外臨床試験成績及び国内外のガイドライン及び成書等を踏まえ、本剤が第一選択薬のひとつと考えることに特に大きな問題はないと考える。

非熱帯熱マラリアの治療については、海外臨床試験において有効性を判断できる十分なデータは得られていないものの、各種ガイドライン及び成書において、マラリアの病型が判明するまでは、熱帯熱マラリアに準じた加療が推奨されていること、海外ガイドライン[111)]において、クロロキン耐性地域における三日熱マラリアに対して本剤とプリマキンの併用治療が第一選択のひとつとして推奨されており、非熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性は期待できることから、非熱帯熱マラリアについても効能・効果に含め、マラリアの治療を本剤の効能・効果とすることは許容可能と考える。しかしながら、三日熱マラリア及び卵形マラリアでは、本剤は休眠体（ヒプノゾイト）に対する有効性は示されず、また、再燃する可能性は否定できないことから［「(3) 有効性について、1) マラリア患者の治療に対する本剤の有効性について、② 非熱帯熱マラリア患者の治療に対する本剤の有効性（成人)」

142) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th edition

の項参照]、休眠体（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よう添付文書上で注意喚起することが適切と考える。

マラリアの予防についても、海外臨床試験にて、熱帯熱マラリアの発症予防に対する有効性が示されていること［「(3) 有効性について、2) マラリアの発症予防に対する本剤の有効性、① 熱帯熱マラリアの発症予防に対する本剤の有効性」の項参照］及び国内外の成書及びガイドラインでは、非熱帯熱マラリアを含めたマラリア予防において本剤が推奨薬のひとつであることを踏まえ、本剤の効能・効果に含めることに特段の問題はないと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

**(6) 用法・用量について**

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

**1) 成人のマラリア治療における用法・用量**

熱帯熱マラリア患者を対象に実施した第Ⅱ相試験（115-005 試験）において、種々の用量でアトバコン/プログアニル塩酸塩併用投与時の治癒率は、アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg を 12 時間間隔で 3 回投与時（コホート 5）、83%（20/24 例）であり、同一用量で投与期間を 3 日（6 回）又はプログアニル塩酸塩の投与期間を 7 日に延長したとき（コホート 4）の治癒率は、それぞれ 93%（28/30 例）、96%（25/26 例）であった。アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg を BID にて 5 日間併用投与及びアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間併用投与したとき、いずれも 100%の治癒率を示し、再燃は認められず忍容性も良好であったことから、投与期間がより短期間であるアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間経口投与とすることが熱帯熱マラリア治療における用法・用量として最適と考えた。

以上を踏まえ、実薬を対照とした海外第Ⅲ相試験 7 試験（115-120 試験、115-122 試験、115-127 試験、115-130 試験、115-134 試験、115-135 試験及び 115-136 試験）において、熱帯熱マラリア患者（390 例）にアトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間経口投与したとき、全試験での治癒率は 99.5%（388/390 例）であり、忍容性も良好であったことから、アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg を QD にて 3 日間の経口投与を推奨用法・用量とすることが適切と考えた。

**2) 小児のマラリア治療における用法・用量**

小児熱帯熱マラリア患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（115-123 試験）は、非盲検非対照試験として実施し、体重 50kg の成人の治療用量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）の体重当たりの投与量に相当するアトバコン 20mg/kg 及びプログアニル塩酸塩 8mg/kg を基に、4 つの体重カテゴリーに分類し、小児患者に対する本剤の用量（11～20kg：アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg、21～30kg：アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg、31～40kg：アトバコン/プログアニル塩酸塩 750/300mg、40kg 超：アトバコン/プログアニル塩酸塩 1000/400mg）を設定して、QD にて 3 日間経口投与した時、いずれの体重カテゴリーにおいてもアトバコン/プログアニル塩酸塩の治癒率は 100%（26/26 例）であり、忍容性も良好であった。また、ハロファントリンを対照とした海外第Ⅲ相試験（115-131 試験）においても有効性が示され、忍容性も良好であったことから、本用法・用量が適切と考えた。

**3）成人のマラリア予防における用法・用量**

アトバコンの $t_{1/2}$ は 2～3 日、プログアニル塩酸塩の $t_{1/2}$ は 12～15 時間であり、比較的長時間であることから、本剤の用法を QD 投与と設定し、健康成人を対象に熱帯熱マラリア予防の用法・用量の検討を目的として海外第Ⅱ相試験（MALB2001 試験）を実施した。本剤の用法・用量として低用量群（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg を QD にて経口投与）及び高用量群（アトバコン/プログアニル塩酸塩 500/200mg を QD にて経口投与）と設定し、予防効果を検討した結果、予防成功率は本剤低用量群で 79%（54/68 例）、本剤高用量群で 83%（54/65 例）、プラセボ群で 40%（26/65 例）であり、いずれの投与量群においてもプラセボ群との対比較において統計学的に有意であり（$p<0.001$、Fisher の直接確率法、検定の多重性は Bonferroni 法で調整）、低用量でも十分な予防効果が示されたこと、有害事象発現率はプラセボ群、本剤低用量群及び高用量群でそれぞれ 91.2%（62/68 例）、85.7%（60/70 例）及び 88.1%（59/67 例）であり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められず、本剤低用量群と高用量群の忍容性は同様であったことから、熱帯熱マラリア予防においてはアトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg QD 投与が適切であると考えた。

その上で、熱帯熱マラリアの発症のリスクのある成人を対象として実施した 2 つの海外第Ⅲ相試験（MALB3001 試験及び MALB3002 試験）において、当該用量（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg、QD）の発症予防効果を検討した結果、予防成功率はそれぞれ 75%（100/134 例）及び 69%（120/175 例）であり、アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg を QD にて経口投与時の予防効果が示されたことから、成人のマラリア予防における用法・用量は、本剤 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250mg/100mg）QD が適切と考えた。

また、熱帯熱マラリアの発症予防における本剤の投与期間及び投与開始時期について、本剤の投与期間は、マラリアの潜伏期間は感染後 1～3 週間（一次肝臓内ステージ）とされているが、アトバコン及びプログアニル塩酸塩はそれぞれ一次肝臓内ステージで増殖中のマラリアに対して抗マラリア効果を発揮する薬剤であると考えられていること[143),144),145)]、一次肝臓内ステージの初期段階である感染後 1 週間程度の服用で、本剤と同様に原因的予防効果を有するプリマキンにおいて予防効果が得られていること[146)]から、マラリア流行地域から帰国後 7 日間と設定することが妥当と考えた。また、アトバコン単剤の熱帯熱マラリアの発症予防効果を検討した MALB2002 試験では、健康成人（Non-immune）にアトバコン 250mg を単回投与した翌日に、熱帯熱マラリア感染蚊によるチャレンジ感染を行ったところ、全例に熱帯熱マラリア予防効果が認められたことから、少なくとも流行地域への渡航 1 日前に服用することで予防効果が得られると考えた。以上を踏まえ、本剤を熱帯熱マラリア予防における投与開始時期及び投与期間として、マラリア流行地域を訪問する 24～48 時間前から服用を開始し、流行地域を離れた後は 7 日間投与を継続することが適切であると考えた。また、健康成人及び小児（Non-immune）を対象とした熱帯熱マラリア予防の 2 試験（MAL30010 試験 478 例及び MAL30011 試験 507 例）において、熱帯熱マラリア流行地域に到着する 1 日又は 2 日前からマラリア流行地域を去った 7 日後まで体重に応じた用量で本剤を QD にて投与したところ、MAL30011 試験の本剤群 1 例に卵形マラリアの発症が認められたものの、熱帯熱マラリアを発症した症例は認められなかった。

143) Fairley NH et al, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 40(2): 105-162, 1946
144) Davies CS et al, *Acta Leidensia*, 58 (2): 115-128, 1989
145) Davies CS et al, *Parasitology*, 106: 1-6, 1993
146) Arnold et al, *J.Lab & Clin. Med,* 46(3): 391-397, 1955

機構は、成人及び小児におけるマラリアの治療並びに成人におけるマラリアの予防に関する用法・用量について、特段の問題はないと考える。なお、英国及び米国では本剤の小児用製剤が販売されており、海外では小児におけるマラリア予防についても設定されていることから、当該製剤の本邦への導入について「（7）小児用製剤について」の項で議論することとしたい。

### （7）小児用製剤について

申請者は、体重 11kg 未満の小児におけるマラリア治療並びに小児におけるマラリア予防を対象とした海外臨床試験成績について、以下のとおり説明した。

小児の熱帯熱マラリア患者（体重 5kg 以上 11kg 未満）200 例を対象[147)]に実施されたアモジアキンを対照としたランダム化非盲検並行群間比較試験（MAL30013 試験）において、有効性の主要評価項目である治癒率[90)]は、本剤群[148)]で 87%（87/100 例）及びアモジアキン群[149)]で 42%（42/100 例）であり、治癒率の群間差及びその 95%信頼区間は 45［33, 57］%であり、統計学的に有意であった（p<0.001、Fisher の直接確率法）。安全性について、有害事象は、本剤群 67%（67/100 例）及びアモジアキン群 55%（55/100 例）に認められ、副作用は、本剤群 11%（11/100 例）及びアモジアキン群 13%（13/100 例）に認められ、いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象は、咳嗽（本剤群 26 例及びアモジアキン群 16 例）、下痢（本剤群 21 例及びアモジアキン群 20 例）及び嘔吐（本剤群 10 例及びアモジアキン群 11 例）であった。

また、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（MALB3003 試験）［「＜提出された資料の概略＞（1）海外臨床試験の概要、2）熱帯熱マラリア発症の予防に対する海外臨床試験、⑤ 小児を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照］におけるマラリア予防において本剤を投与[106)]したときの体重別の有効性（予防成功率[104)]）及び有害事象発現率は下表のとおりであり、いずれの体重区分においても予防成功率は本剤群でプラセボと比較して高く、安全性については体重別で大きな差異は認められなかった。

**表　体重別の予防成功率**

| 11～20kg | | ＞20～30kg | | ＞30～40kg | | ＞40kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 |
| 77.5%<br>（31/40 例） | 94.6%<br>（35/37 例） | 74.3%<br>（26/35 例） | 88.9%<br>（32/36 例） | 83.3%<br>（25/30 例） | 88.0%<br>（22/25 例） | 77.1%<br>（27/35 例） | 96.2%<br>（25/26 例） |

**表　体重別の有害事象発現率（予防期 + 後観察期）**

| 11～20kg | | ＞20～30kg | | ＞30～40kg | | ＞40kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 | プラセボ | 本剤 |
| 62.5%<br>（25/40 例） | 70.3%<br>（26/37 例） | 54.3%<br>（19/35 例） | 63.9%<br>（23/36 例） | 76.7%<br>（23/30 例） | 53.8%<br>（14/26 例） | 68.6%<br>（24/35 例） | 61.5%<br>（16/26 例） |

機構は、WHO[58)]及び英国[112)]での勧告、本邦におけるマラリア予防ガイドライン[7)]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、海外では上記の臨床試験成績等を踏まえ、11kg 未満の小児に対するマラリア治療及び小児に対するマラリア予防に対する承認が得られてお

147) 年齢の中央値は本剤群 16.5 カ月及びアモジアキン群 17.0 カ月であった。本剤群びアモジアキン群における体重 5kg 以上 9kg 未満の小児患者は、それぞれ 28 例及び 29 例であり、体重 9kg 以上 11kg 未満の小児患者は、それぞれ 72 例及び 71 例であった。体重の中央値は、本剤群びアモジアキン群でそれぞれ 10.00kg 及び 9.95kg であった。

148) 体重 5kg 以上 9kg 未満及び体重 9kg 以上 11kg 未満の小児患者にそれぞれアトバコン/プログアニル塩酸塩 125mg/50mg 及び 187.5mg/75mg を QD にて 3 日間経口投与された。

149) アモジアキン塩水和物 1%懸濁液を総投与量が約 30mg/kg となるように 3 日間経口投与された。

り、また小児用製剤が存在し、小児の用法・用量が設定されているにもかかわらず[150]、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ため、本邦に小児用製剤を導入することについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

体重 40kg を超える小児では本剤（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）の投与対象となることから、「体重 40kg 超の小児の予防」については本剤の投与対象に含め、以下の用法・用量を設定することが妥当と考える。

予防：

通常、成人及び体重 40kg を超える小児には 1 日 1 回 1 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。

なお、本邦においても 11kg 未満の小児におけるマラリア治療及び 40kg 以下の小児におけるマラリア予防の必要性があると考えるものの、小児用製剤は海外で販売されているアトバコン及びプログアニル塩酸塩をそれぞれ 62.5mg 及び 25mg を 1 錠中に含有するものであり、当該製剤を導入することを検討する。

機構は、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（MALB3003 試験）において、体重 40kg を超える小児に対して本剤 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩 250/100mg）を投与したときの有効性及び安全性は確認されていることから、「体重 40kg 超の小児の予防」については本剤の投与対象に含めることに特段の問題はないと考える。なお、小児用製剤については、本邦において速やかに導入することが望ましいと考える。

**（8）製造販売後の検討内容について**

機構は、本邦における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された症例を対象に使用成績調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査について、以下のとおり説明した。

国内のマラリア発症例は 2007～2009 年で約 50 例/年程度と極めて少数であり、国内マラリア治療症例は今後さらに減少することが予測されることから[151]、本剤はマラリア予防を目的として多く処方されることが推測される。マラリア予防の場合、投与対象が健康成人又は健康小児であることから、処方後の再来院の割合が非常に低く、情報収集が困難と考える。したがって、マラリア治療においてはマラリアの診断が可能な施設を、マラリア予防においては本剤の処方数が多く見込まれ、協力が得られる施設での全例調査方式とし、本剤を初めて使用した症例を対象として使用成績調査を実施する。

---

150) 欧米において、マラロン小児用錠（本薬 62.5/25mg/錠）が英国、ドイツ、フランス、オーストラリア、カナダ及び米国を含む計 60 カ国以上で販売されており、治療及び予防の用法・用量は以下のとおり。
治療：体重 5～8kg 及び 9kg～10kg の小児患者に、それぞれ本薬 125mg/50mg（小児用 2 錠）及び 187.5mg/75mg（小児用 3 錠）を QD 投与することとされている。
予防：体重 11～20kg、21～30kg 及び 31～40kg の小児に、それぞれ本薬 62.5mg/25mg（小児用 1 錠）、125mg/50mg（小児用 2 錠）及び 187.5mg/75mg（小児用 3 錠）を QD 投与することとされている。

151) 国立感染症研究所 感染症週報 2010 年第 38 週 p10「図 1.マラリアの年別・原虫種別報告数（1999 年 4 月～2009 年）904 件」 http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-38.pdf<2012 年 10 月>

調査予定症例数は、選定した施設において、6 年間に収集可能な例数とし、マラリアの治療において海外臨床試験で報告されている主な副作用が検討でき、マラリア予防において、発現率 5%以上の副作用を少なくとも 95%以上の確率で検出することが可能である症例数として、予定症例数を [redacted] 例（治療 30 例及び予防 [redacted] 例）とした。

調査方法について、治療を目的として使用した症例に対しては、レトロスペクティブな調査への協力が得られた場合、販売開始日まで遡って調査対象とし、観察期間中に対象者の来院がない場合は、調査担当医師が電話等により有害事象の情報等に関する追跡調査を行うこととし、予防を目的として使用した症例に対しては、医師が本剤を使用した際に施設宛ての返信用葉書（アンケート）を渡し、本剤の使用を終了した時点で返信するよう依頼することとする。予防時の使用では重篤な転帰をたどる可能性もあることから、渡航先にて有害事象を認めた場合には、主治医又は滞在地の医師・薬剤師に相談するか、滞在地の医療機関を受診するように、患者用説明文書にも記載し注意喚起を行う予定である。

調査項目は、①施設情報、②患者背景、③本剤の投与理由及び投与状況、④併用薬の有無・投与状況、⑤併用療法の有無、⑥有効性（治療効果又は予防効果）、⑦臨床検査値の異常変動、⑧有害事象（発現状況、重篤性、関連性及び転帰等）とする。

機構は、以下のとおり考える。

本邦でマラリアを診断できる施設及びマラリアに精通した医療従事者が少ないと考えられるものの、本剤の開発では、日本人に対する本剤の有効性及び安全性の十分な評価が行われていないこと及び本邦では本剤がマラリア治療及び予防時における第一選択薬にもなり得ることから、製造販売後には使用成績調査を実施し、十分に症例が集積された状態で、日本人において本剤の有効性及び安全性を評価する必要があると考える。

また、予防を目的として本剤を使用した際は、対象となる者が健康成人又は健康小児のため、渡航後に医療機関へ再来院する割合が極めて低い等の状況において返信用葉書の結果を使用することはやむを得ないと考えるが、可能な限り調査対象者が調査実施施設に帰国後に再度来院するように促す必要があると考える。また、本剤をマラリアの予防を目的として使用する場合には、本剤は海外の流行地域で服用されると考えられることから、対象者に対しマラリアの感染を予防するための留意点、マラリアに感染した場合の症状、本剤投与時に認められる代表的な有害事象の症状等の情報を十分に説明する必要があると考える。

なお、調査項目については、申請者の提案に加えて、以下の内容についても情報収集する必要があると考える。

- マラリア治療及び予防時における患者の転帰（再発・再燃や重症化等の有無）
- 渡航国、罹患マラリアの種類及び耐性の有無について
- 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性及び有効性について
- 妊婦・産婦・授乳婦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、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

## 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

薬事法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。

**2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。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、本剤のマラリアの治療及び予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はマラリア原虫の DNA 合成に対して阻害作用を有し、既存の抗マラリア薬と作用機序が異なり、マラリアの治療及び予防における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお、日本人におけるマラリア治療及び予防における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ことが必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 24 年 11 月 20 日

### Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　　マラロン配合錠
［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 24 年 3 月 30 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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は概ね支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 製造販売後調査について

機構は、「審査報告（1）、4. 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＞（8）製造販売後の検討内容について」の項における検討の結果、本剤の開発段階では国内臨床試験が実施されておらず、日本人に対する本剤の有効性及び安全性の十分な評価が行われていないこと及び本邦では本剤がマラリア治療及び予防における第一選択薬にもなり得ると考えられることから、製造販売後に使用成績調査を実施し、日本人における本剤の有効性及び安全性を十分な症例を集積し評価する必要があると判断した。

また、予防を目的として本剤を使用した際は、対象となる者が健康成人又は健康小児のため、渡航後に医療機関へ再来院する割合が極めて低い等の状況において返信用葉書の結果を使用し、情報収集することはやむを得ないと考えるが、可能な限り調査対象者が調査実施施設に帰国後に再度来院するように促す必要があると判断した。また、本剤をマラリアの予防を目的として使用する場合には、本剤は海外の流行地域で服用されると考えられることから、対象者に対しマラリアの感染を予防するための留意点、マラリアに感染した場合の症状、本剤投与時に認められる代表的な有害事象の症状等の情報を投与対象者に十分に説明する必要があると判断した。

なお、調査項目については、申請者の提案に加えて、以下の内容についても情報収集する必要があると判断した。

- マラリア治療及び予防時における患者の転帰（再発・再燃や重症化等の有無）
- 渡航国、罹患マラリアの種類及び耐性の有無について
- 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者における安全性及び有効性について
- 妊婦・産婦・授乳婦における安全性及び有効性について

以上の判断について、現在提示されている製造販売後調査の目標症例数では、日本人における有効性及び安全性に関する十分な情報を収集できないと考えられることから、目標症例数の再検討を行うよう申請者に指示した。

申請者は、以下のとおり説明した。

マラリア治療について、「寄生虫症薬物治療の手引き改訂 2010（第 7.0 版）」では、熱帯熱マラリアで重症化した重症マラリアではキニーネ注射薬が第一選択とされ、合併症のない熱帯熱マラリアでは、本剤は他の経口剤と同列に第一選択薬とされ、非熱帯熱マラリアの急性期治療ではリン酸クロロキンが、三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法ではリン酸プリマキンが第一選択薬とされており、本剤が使用される割合は全体の 4 分の 1 程度と想定することから、本剤において多くの治療症例を確保することは困難であると推測される。したがって、調査の実施可能性を踏まえ、レトロスペクティブな調査も含め、予定症例数は海外で報告されている主な副作用（10%以上の発現頻度の事象）を 1 例以上検出し、検討することが可能な 30 例とする。

マラリア予防について、トラベルクリニック[152)]等の処方数の多い医療機関のうち本調査の目的及び実施方法で協力の得られる施設を選定し調査を行うことで、渡航後の再来院の頻度を高め、再来院が困難な場合にはアンケートによる情報収集を行うこととする。調査予定症例数については、海外の臨床試験のうち単一国で実施された予防試験の症例数を参考に 300 例とする。

機構は、以下のように考える。

本邦において、現時点で本剤が投与される症例数の予測が困難であることは理解できる一方で、他剤の耐性マラリアが発生している近年の状況及び本剤の臨床的位置付けより［「審査報告（1）、4. 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＞（5）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照］、申請者の推定以上の本剤投与がなされる可能性も考えられること、予防については 1 施設で約 500 例/年の処方がなされているとの報告もあること[117)]、及び日本人に対する本剤の有効性及び安全性の十分な評価が行われていないことから、治療及び予防ともに提示された予定症例数で調査を開始することはやむを得ないと考えるものの、予定された例数の収集を達成し、収集した症例での有効性及び安全性の評価内容を機構に提示した上で、それ以降の調査計画（継続の可否等）について機構と相談するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

## Ⅲ．審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|---|---|---|---|
| 38 | 3～4 | 軽度（$CL_{cr}$：50～70mL/min）から中等度（$CL_{cr}$：30～50mL/min）の腎機能障害者では、 | 軽度から中等度の腎機能障害者では、 |

## Ⅳ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。本剤の再審査期間は 8 年、原体はプログアニル塩酸塩が毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当し、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判断する。

152) 海外赴任や渡航者に対して感染症予防のワクチン接種を行う渡航医学専門施設

［効能・効果］　マラリア

［用法・用量］　治療：

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。

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）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。

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：

通常、成人及び体重 40kg を超える小児には 1 日 1 回 1 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。