

マラロン配合錠 マラロン小児用配合錠 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発した抗マラリア薬である。

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠には、1 錠中にアトバコン／プログアニル塩酸塩を 250 mg／100 mg 含有する製剤（以下、配合錠）と 62.5 mg／25 mg 含有する製剤（以下、小児用配合錠）が存在し、それぞれ世界約 70 カ国及び約 50 カ国で承認を取得している

（2015 年 11 月現在）。国内では、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」班から配合錠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 第 1 号）により開発要請がなされたことから、グラクソ・スミスクライン社が配合錠の開発に着手し、2012 年 12 月に成人及び体重 11 kg 以上の小児に対するマラリア治療と成人及び体重 40 kg を超える小児に対するマラリア予防で承認され、2013 年 2 月より販売している。

1.5.1. 申請に至った経緯

配合錠の審査の過程で、医薬品医療機器総合機構より、「WHO 及び英国での勧告、本邦におけるマラリア予防ガイドライン[マラリア予防専門家会議, 2005]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 11 kg 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、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」との意見が出された。

上記意見を受け、グラクソ・スミスクライン社で小児用配合錠の開発について検討した結果、マラリア流行地域への小児帯同は現実的に行われていること、配合錠が適応を有していない低体重の小児に対して国内ではマラリア治療薬・予防薬ともに承認されていないこと、更に極めて少数例ではあるが低体重の小児マラリア感染例が報告されていることから、小児用配合錠の開発に着手した。今般、海外臨床試験成績（MAL30013 試験、MALB3003 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験）において、小児用配合錠の体重 11 kg 未満の小児に対するマラリアの治療効果及び体重 11 kg 以上 40 kg 以下の健康小児に対するマラリアの予防効果が既承認の配合錠と同様であることが示されたことから、配合錠の用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請及び小児用配合錠の剤形追加（用法・用量の変更を含む）に係る製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが、

その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を主に第 2 部（5）に記載した。

表 1.5.1-1 に、第 2 部における記載場所を示す。

また、開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示す。

表 1.5.1-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部での記載場所
病態、疫学、治療及び予防	2.5.1.1. マラリアの病態と疫学
	2.5.1.2. マラリアの治療
	2.5.1.3. マラリアの予防
起原及び特徴	2.5.1.4. 本薬について
開発計画、開発の経緯	2.5.1.5. 本薬の開発の経緯
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2. 製剤開発の経緯

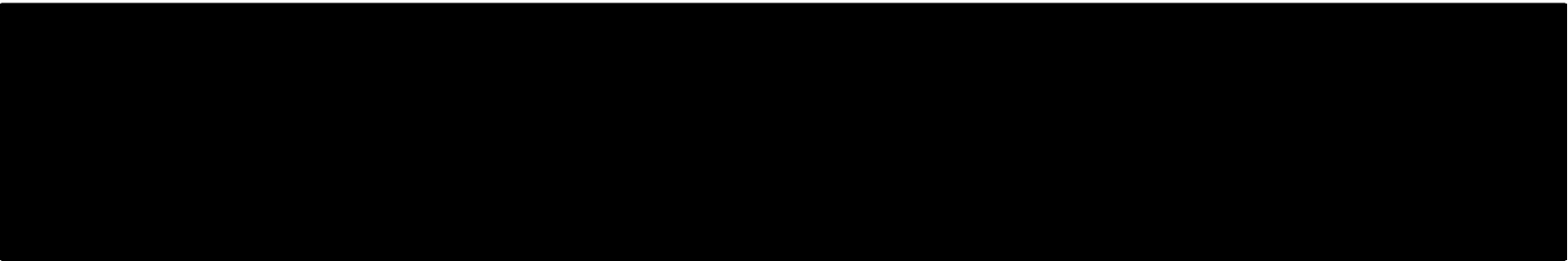


図 1.5.1-1 開発の経緯図

1.5.2. 参考文献

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, <http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/modules/tinyd3/content/complete.pdf>; 2005. .

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1錠中にアトバコン／プログアニル塩酸塩を 250 mg／100 mg 含有する製剤（以下、配合錠）及び 62.5 mg／25 mg 含有する製剤（以下、小児用配合錠）は、それぞれ米国、英国、ドイツ、フランス、オーストラリア、カナダを含む約 70 カ国及び約 50 カ国で承認されている（2015 年 11 月現在）。

米国及び英国における承認状況を表 1.6-1、表 1.6-2 及び表 1.6-3 に示す。

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2 英国における添付文書の原文及び和訳

1.6.3 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 米国における承認状況

販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果 用法・用量		
MALARONE Tablets MALARONE Pediatric Tablets	2000 年 7 月 14 日	フィルム コーティ ング錠 アトバコ ン 250 mg / プログア ニル塩酸 塩 100 mg フィルム コーティ ング錠 アトバコ ン 62.5 mg / プ ログア ニル塩酸 塩 25 mg	効能・効果： ・マラリアの予防：chloroquine 耐性が報告されている地域等における熱帯熱マラリアの予防。 ・マラリアの治療：合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療。 用法・用量： 1 日投与量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用する。 錠剤を飲み込むことが難しい患者の場合には、服用する直前に本剤を砕いて加糖練乳に混ぜてもよい。 <予防> マラリア流行地に入る 1 日ないし 2 日前に本剤の予防的投与を開始し、滞在中と帰国後 7 日間にわたって毎日継続する。 ・成人：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 錠（成人用の含量＝アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg）。 ・小児：体重に基づいて決定する。		
			体重 (kg)	アトバコン／プログアニル塩酸塩 1 日総投与量	用法
			11～20	62.5 mg/25 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 1 錠
			21～30	125 mg/50 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 1 回 2 錠
			31～40	187.5 mg/75 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 1 回 3 錠
			>40	250 mg/100 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 1 錠
			<治療> ・成人：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 回 4 錠（成人用の 1 日総投与量の含量＝アトバコン 1 g／プログアニル塩酸塩 400 mg）を、3 日間続けて服用する。 ・小児：体重に基づいて決定する。		
			体重 (kg)	アトバコン／プログアニル塩酸塩 1 日総投与量	用法
			5～8	125 mg/50 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 2 錠、3 日間連日
			9～10	187.5 mg/75 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を 1 日 3 錠、3 日間連日
			11～20	250 mg/100 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 錠、3 日間連日
			21～30	500 mg/200 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 2 錠、3 日間連日
			31～40	750 mg/300 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 3 錠、3 日間連日
			>40	1 g/400 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を 1 日 1 回 4 錠、3 日間連日

表 1.6-2 英国における配合錠の承認状況

販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
Malarone 250 mg/100 mg film-coated tablets	1996 年 10 月 21 日	フィルムコーティング錠 アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg	効能・効果： ・熱帯熱マラリアの予防 ・合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療 用法・用量： 1 日量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。 患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。 <予防> ・マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。 ・滞在期間中も継続する。 ・現地を出てからも 7 日間継続する。 成人： 1 日 1 錠。 アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、体重 40 kg 未満の人のマラリア予防には推奨されない。 体重 40 kg 未満の人のマラリア予防には、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠が推奨される。 <治療> 成人： 1 回 4 錠を 3 日間続けて服用する。 小児： 体重 11～20 kg 1 日 1 錠を 3 日間続けて服用する。 体重 21～30 kg 1 回 2 錠を 3 日間続けて服用する。 体重 31～40 kg 1 回 3 錠を 3 日間続けて服用する。 体重 40 kg 超 成人と同じ。

表 1.6-3 英国における小児用配合錠の承認状況

販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果 用法・用量																																												
Malarone paediatric 62.5 mg/25 mg film-coated tablets	2002 年 7 月 15 日	フィルムコーティング錠 アトバコン 62.5 mg / プログアニル塩酸塩 25 mg	効能・効果： ・体重 11～40 kg の人における熱帯熱マラリアの予防 ・体重 5 kg 以上、10 kg 未満の小児における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療 ・体重 11～40 kg の人における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療（アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合フィルムコート錠に関する製品概要参照） 用法・用量： 1 日量を、毎日 1 回同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。 患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。 本剤は好ましくは、そのまま丸ごと服用する。幼児に服用させるのが難しい場合は、本錠剤を服用直前に砕き、食べ物又は乳性飲料に混ぜてもよい。 <予防> 体重 11～40 kg の人の用量 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">1 日量</th> </tr> <tr> <th>体重の範囲 (kg)</th><th>アトバコン (mg)</th><th>プログアニル塩酸塩 (mg)</th><th>錠剤数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11～20</td><td>62.5</td><td>25</td><td>小児用 1 錠</td> </tr> <tr> <td>21～30</td><td>125</td><td>50</td><td>小児用 2 錠</td> </tr> <tr> <td>31～40</td><td>187.5</td><td>75</td><td>小児用 3 錠</td> </tr> <tr> <td>>40</td><td>250</td><td>100</td><td>体重 40 kg 超の人はアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を 1 日 1 錠服用すること。 アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。</td> </tr> </tbody> </table> ・マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。 ・滞在期間中も継続する。 ・現地を出てから 7 日間継続する。 <治療> 体重 5～10 kg の小児の用量 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">1 日量</th> </tr> <tr> <th>体重の範囲 (kg)</th><th>アトバコン (mg)</th><th>プログアニル塩酸塩 (mg)</th><th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5～8</td><td>125</td><td>50</td><td>1 日 2 錠を 3 日間続けて服用する。</td> </tr> <tr> <td>9～10</td><td>187.5</td><td>75</td><td>1 日 3 錠を 3 日間続けて服用する。</td> </tr> <tr> <td>11～</td><td colspan="3">アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。</td> </tr> </tbody> </table> 体重 11 kg 以上の人については、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療の第一選択薬はアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠である。この体重範囲における推奨用量についてはアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠に関する製品情報を参照されたい。アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の成分含有量は本小児用錠剤の 4 倍である。 十分量のアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を入手できない状況下では、本小児用錠剤を使用してもよい。	1 日量				体重の範囲 (kg)	アトバコン (mg)	プログアニル塩酸塩 (mg)	錠剤数	11～20	62.5	25	小児用 1 錠	21～30	125	50	小児用 2 錠	31～40	187.5	75	小児用 3 錠	>40	250	100	体重 40 kg 超の人はアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を 1 日 1 錠服用すること。 アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。	1 日量				体重の範囲 (kg)	アトバコン (mg)	プログアニル塩酸塩 (mg)	用法・用量	5～8	125	50	1 日 2 錠を 3 日間続けて服用する。	9～10	187.5	75	1 日 3 錠を 3 日間続けて服用する。	11～	アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。		
1 日量																																															
体重の範囲 (kg)	アトバコン (mg)	プログアニル塩酸塩 (mg)	錠剤数																																												
11～20	62.5	25	小児用 1 錠																																												
21～30	125	50	小児用 2 錠																																												
31～40	187.5	75	小児用 3 錠																																												
>40	250	100	体重 40 kg 超の人はアトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を 1 日 1 錠服用すること。 アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。																																												
1 日量																																															
体重の範囲 (kg)	アトバコン (mg)	プログアニル塩酸塩 (mg)	用法・用量																																												
5～8	125	50	1 日 2 錠を 3 日間続けて服用する。																																												
9～10	187.5	75	1 日 3 錠を 3 日間続けて服用する。																																												
11～	アトバコン 250 mg / プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参照。																																														

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MALARONE safely and effectively. See full prescribing information for MALARONE.

MALARONE (atovaquone and proguanil hydrochloride) Tablets MALARONE (atovaquone and proguanil hydrochloride) Pediatric Tablets

Initial U.S. Approval: 2000

INDICATIONS AND USAGE

MALARONE is an antimalarial indicated for:

- prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported. (1.1)
- treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- MALARONE should be taken with food or a milky drink.

Prophylaxis (2.1):

- Start prophylaxis 1 or 2 days before entering a malaria-endemic area and continue daily during the stay and for 7 days after return.

- Adults: One adult strength tablet per day.
- Pediatric Patients: Dosage based on body weight (see Table 1).

Treatment (2.2):

- Adults: Four adult strength tablets as a single daily dose for 3 days.
- Pediatric Patients: Dosage based on body weight (see Table 2).

Renal Impairment (2.3):

- Do not use for prophylaxis of malaria in patients with severe renal impairment.
- Use with caution for treatment of malaria in patients with severe renal impairment.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets (adult strength): 250 mg atovaquone and 100 mg proguanil hydrochloride. (3)
- Pediatric Tablets: 62.5 mg atovaquone and 25 mg proguanil hydrochloride. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known serious hypersensitivity reactions to atovaquone or proguanil hydrochloride or any component of the formulation. (4.1)
- Prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min). (4.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Atovaquone absorption may be reduced in patients with diarrhea or vomiting. If used in patients who are vomiting, parasitemia should be closely monitored and the use of an antiemetic considered. In patients with severe or persistent diarrhea or vomiting, alternative antimalarial therapy may be required. (5.1)

- In mixed *P. falciparum* and *Plasmodium vivax* infection, *P. vivax* relapse occurred commonly when patients were treated with MALARONE alone. (5.2)
- In the event of recrudescence *P. falciparum* infections after treatment or prophylaxis failure, patients should be treated with a different blood schizonticide. (5.2)
- Elevated liver laboratory tests and cases of hepatitis and hepatic failure requiring liver transplantation have been reported with prophylactic use. (5.3)
- MALARONE has not been evaluated for the treatment of cerebral malaria or other severe manifestations of complicated malaria. Patients with severe malaria are not candidates for oral therapy. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

- Prophylaxis: common adverse reactions ($\geq 4\%$) in adults were diarrhea, dreams, oral ulcers, and headache; these events occurred in a similar or lower proportion of subjects receiving MALARONE than an active comparator. Common adverse reactions ($\geq 5\%$) in pediatric patients included abdominal pain, headache, cough, and vomiting. (6.1)
- Treatment: common adverse reactions ($\geq 5\%$) in adolescents and adults were abdominal pain, nausea, vomiting, headache, diarrhea, asthenia, anorexia, and dizziness. Common adverse reactions ($\geq 6\%$) in pediatric patients included vomiting, pruritus, and diarrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Administration with rifampin or rifabutin is known to reduce atovaquone concentrations; concomitant use with MALARONE is not recommended. (7.1)
- Proguanil may potentiate anticoagulant effect of warfarin and other coumarin-based anticoagulants. Caution advised when initiating or withdrawing MALARONE in patients on anticoagulants; coagulation tests should be closely monitored. (7.2)
- Tetracycline may reduce atovaquone concentrations; parasitemia should be closely monitored. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Caution should be exercised when administered to a nursing woman as proguanil is excreted into human milk. (8.3)
- Renal impairment: contraindicated for prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with severe renal impairment (8.6).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 06/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Prevention of Malaria
- 1.2 Treatment of Malaria

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Prevention of Malaria
- 2.2 Treatment of Acute Malaria
- 2.3 Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Hypersensitivity
- 4.2 Severe Renal Impairment

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Vomiting and Diarrhea
- 5.2 Relapse of Infection
- 5.3 Hepatotoxicity
- 5.4 Severe or Complicated Malaria

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Rifampin/Rifabutin
- 7.2 Anticoagulants
- 7.3 Tetracycline
- 7.4 Metoclopramide
- 7.5 Indinavir

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Prevention of *P. falciparum* Malaria
- 14.2 Treatment of Acute, Uncomplicated *P. falciparum* Malaria Infections

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prevention of Malaria

MALARONE[®] is indicated for the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria, including in areas where chloroquine resistance has been reported.

1.2 Treatment of Malaria

MALARONE is indicated for the treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria. MALARONE has been shown to be effective in regions where the drugs chloroquine, halofantrine, mefloquine, and amodiaquine may have unacceptable failure rates, presumably due to drug resistance.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The daily dose should be taken at the same time each day with food or a milky drink. In the event of vomiting within 1 hour after dosing, a repeat dose should be taken.

MALARONE may be crushed and mixed with condensed milk just prior to administration to patients who may have difficulty swallowing tablets.

2.1 Prevention of Malaria

Start prophylactic treatment with MALARONE 1 or 2 days before entering a malaria-endemic area and continue daily during the stay and for 7 days after return.

Adults: One MALARONE Tablet (adult strength = 250 mg atovaquone/100 mg proguanil hydrochloride) per day.

Pediatric Patients: The dosage for prevention of malaria in pediatric patients is based upon body weight (Table 1).

Table 1. Dosage for Prevention of Malaria in Pediatric Patients

Weight (kg)	Atovaquone/ Proguanil HCl Total Daily Dose	Dosage Regimen
11-20	62.5 mg/25 mg	1 MALARONE Pediatric Tablet daily
21-30	125 mg/50 mg	2 MALARONE Pediatric Tablets as a single daily dose
31-40	187.5 mg/75 mg	3 MALARONE Pediatric Tablets as a single daily dose
>40	250 mg/100 mg	1 MALARONE Tablet (adult strength) as a single daily dose

2.2 Treatment of Acute Malaria

Adults: Four MALARONE Tablets (adult strength; total daily dose 1 g atovaquone/400 mg proguanil hydrochloride) as a single daily dose for 3 consecutive days.

Pediatric Patients: The dosage for treatment of acute malaria in pediatric patients is based upon body weight (Table 2).

Table 2. Dosage for Treatment of Acute Malaria in Pediatric Patients

Weight (kg)	Atovaquone/ Proguanil HCl Total Daily Dose	Dosage Regimen
5-8	125 mg/50 mg	2 MALARONE Pediatric Tablets daily for 3 consecutive days
9-10	187.5 mg/75 mg	3 MALARONE Pediatric Tablets daily for 3 consecutive days
11-20	250 mg/100 mg	1 MALARONE Tablet (adult strength) daily for 3 consecutive days
21-30	500 mg/200 mg	2 MALARONE Tablets (adult strength) as a single daily dose for 3 consecutive days
31-40	750 mg/300 mg	3 MALARONE Tablets (adult strength) as a single daily dose for 3 consecutive days
>40	1 g/400 mg	4 MALARONE Tablets (adult strength) as a single daily dose for 3 consecutive days

2.3 Renal Impairment

Do not use MALARONE for malaria prophylaxis in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) [see *Contraindications (4.2)*]. Use with caution for the treatment of malaria in patients with severe renal impairment, only if the benefits of the 3-day treatment regimen outweigh the potential risks associated with increased drug exposure. No dosage adjustments are needed in patients with mild (creatinine clearance 50 to 80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 30 to 50 mL/min) renal impairment. [See *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each MALARONE Tablet (adult strength) contains 250 mg atovaquone and 100 mg proguanil hydrochloride. MALARONE Tablets are pink, film-coated, round, biconvex tablets engraved with “GX CM3” on one side.

Each MALARONE Pediatric Tablet contains 62.5 mg atovaquone and 25 mg proguanil hydrochloride. MALARONE Pediatric Tablets are pink, film-coated, round, biconvex tablets engraved with “GX CG7” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

MALARONE is contraindicated in individuals with known hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome, angioedema, vasculitis) to atovaquone or proguanil hydrochloride or any component of the formulation.

4.2 Severe Renal Impairment

MALARONE is contraindicated for prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) because of pancytopenia in patients with severe renal impairment treated with proguanil [see *Use in Specific Populations* (8.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Vomiting and Diarrhea

Absorption of atovaquone may be reduced in patients with diarrhea or vomiting. If MALARONE is used in patients who are vomiting, parasitemia should be closely monitored and the use of an antiemetic considered. [See *Dosage and Administration* (2).] Vomiting occurred in up to 19% of pediatric patients given treatment doses of MALARONE. In the controlled clinical trials, 15.3% of adults received an antiemetic when they received atovaquone/proguanil and 98.3% of these patients were successfully treated. In patients with severe or persistent diarrhea or vomiting, alternative antimalarial therapy may be required.

5.2 Relapse of Infection

In mixed *P. falciparum* and *Plasmodium vivax* infections, *P. vivax* parasite relapse occurred commonly when patients were treated with MALARONE alone.

In the event of recrudescence *P. falciparum* infections after treatment with MALARONE or failure of chemoprophylaxis with MALARONE, patients should be treated with a different blood schizonticide.

5.3 Hepatotoxicity

Elevated liver laboratory tests and cases of hepatitis and hepatic failure requiring liver transplantation have been reported with prophylactic use of MALARONE.

5.4 Severe or Complicated Malaria

MALARONE has not been evaluated for the treatment of cerebral malaria or other severe manifestations of complicated malaria, including hyperparasitemia, pulmonary edema, or renal failure. Patients with severe malaria are not candidates for oral therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Because MALARONE contains atovaquone and proguanil hydrochloride, the type and severity of adverse reactions associated with each of the compounds may be expected. The lower prophylactic doses of MALARONE were better tolerated than the higher treatment doses.

Prophylaxis of *P. falciparum* Malaria: In 3 clinical trials (2 of which were placebo-controlled) 381 adults (mean age 31 years) received MALARONE for the prophylaxis of malaria; the majority of adults were black (90%) and 79% were male. In a clinical trial for the prophylaxis of malaria, 125 pediatric patients (mean age 9 years) received MALARONE; all

subjects were black and 52% were male. Adverse experiences reported in adults and pediatric patients, considered attributable to therapy, occurred in similar proportions of subjects receiving MALARONE or placebo in all studies. Prophylaxis with MALARONE was discontinued prematurely due to a treatment-related adverse experience in 3 of 381 (0.8%) adults and 0 of 125 pediatric patients.

In a placebo-controlled study of malaria prophylaxis with MALARONE involving 330 pediatric patients (aged 4 to 14 years) in Gabon, a malaria-endemic area, the safety profile of MALARONE was consistent with that observed in the earlier prophylactic studies in adults and pediatric patients. The most common treatment-emergent adverse events with MALARONE were abdominal pain (13%), headache (13%), and cough (10%). Abdominal pain (13% vs. 8%) and vomiting (5% vs. 3%) were reported more often with MALARONE than with placebo. No patient withdrew from the study due to an adverse experience with MALARONE. No routine laboratory data were obtained during this study.

Non-immune travelers visiting a malaria-endemic area received MALARONE (n = 1,004) for prophylaxis of malaria in 2 active-controlled clinical trials. In one study (n = 493), the mean age of subjects was 33 years and 53% were male; 90% of subjects were white, 6% of subjects were black and the remaining were of other racial/ethnic groups. In the other study (n = 511), the mean age of subjects was 36 years and 51% were female; the majority of subjects (97%) were white. Adverse experiences occurred in a similar or lower proportion of subjects receiving MALARONE than an active comparator (Table 3). Fewer neuropsychiatric adverse experiences occurred in subjects who received MALARONE than mefloquine. Fewer gastrointestinal adverse experiences occurred in subjects receiving MALARONE than chloroquine/proguanil. Compared with active comparator drugs, subjects receiving MALARONE had fewer adverse experiences overall that were attributed to prophylactic therapy (Table 3). Prophylaxis with MALARONE was discontinued prematurely due to a treatment-related adverse experience in 7 of 1,004 travelers.

Table 3. Adverse Experiences in Active-Controlled Clinical Trials of MALARONE for Prophylaxis of *P. falciparum* Malaria

	Percent of Subjects With Adverse Experiences ^a (Percent of Subjects With Adverse Experiences Attributable to Therapy)			
	Study 1		Study 2	
	MALARONE n = 493 (28 days) ^b	Mefloquine n = 483 (53 days) ^b	MALARONE n = 511 (26 days) ^b	Chloroquine plus Proguanil n = 511 (49 days) ^b
Diarrhea	38 (8)	36 (7)	34 (5)	39 (7)
Nausea	14 (3)	20 (8)	11 (2)	18 (7)
Abdominal pain	17 (5)	16 (5)	14 (3)	22 (6)
Headache	12 (4)	17 (7)	12 (4)	14 (4)
Dreams	7 (7)	16 (14)	6 (4)	7 (3)
Insomnia	5 (3)	16 (13)	4 (2)	5 (2)
Fever	9 (<1)	11 (1)	8 (<1)	8 (<1)
Dizziness	5 (2)	14 (9)	7 (3)	8 (4)
Vomiting	8 (1)	10 (2)	8 (0)	14 (2)
Oral ulcers	9 (6)	6 (4)	5 (4)	7 (5)
Pruritus	4 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (<1)
Visual difficulties	2 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)
Depression	<1 (<1)	5 (4)	<1 (<1)	1 (<1)
Anxiety	1 (<1)	5 (4)	<1 (<1)	1 (<1)
Any adverse experience	64 (30)	69 (42)	58 (22)	66 (28)
Any neuropsychiatric event	20 (14)	37 (29)	16 (10)	20 (10)
Any GI event	49 (16)	50 (19)	43 (12)	54 (20)

^a Adverse experiences that started while receiving active study drug.

^b Mean duration of dosing based on recommended dosing regimens.

In a third active-controlled study, MALARONE (n = 110) was compared with chloroquine/proguanil (n = 111) for the prophylaxis of malaria in 221 non-immune pediatric patients (2 to 17 years of age). The mean duration of exposure was 23 days for MALARONE, 46 days for chloroquine, and 43 days for proguanil, reflecting the different recommended dosage regimens for these products. Fewer patients treated with MALARONE reported abdominal pain (2% vs. 7%) or nausea (<1% vs. 7%) than children who received chloroquine/proguanil. Oral

ulceration (2% vs. 2%), vivid dreams (2% vs. <1%), and blurred vision (0% vs. 2%) occurred in similar proportions of patients receiving either MALARONE or chloroquine/proguanil, respectively. Two patients discontinued prophylaxis with chloroquine/proguanil due to adverse events, while none of those receiving MALARONE discontinued due to adverse events.

Treatment of Acute, Uncomplicated *P. falciparum* Malaria: In 7 controlled trials, 436 adolescents and adults received MALARONE for treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria. The range of mean ages of subjects was 26 to 29 years; 79% of subjects were male. In these studies, 48% of subjects were classified as other racial/ethnic groups, primarily Asian; 42% of subjects were black and the remaining subjects were white. Attributable adverse experiences that occurred in $\geq 5\%$ of patients were abdominal pain (17%), nausea (12%), vomiting (12%), headache (10%), diarrhea (8%), asthenia (8%), anorexia (5%), and dizziness (5%). Treatment was discontinued prematurely due to an adverse experience in 4 of 436 (0.9%) adolescents and adults treated with MALARONE.

In 2 controlled trials, 116 pediatric patients (weighing 11 to 40 kg) (mean age 7 years) received MALARONE for the treatment of malaria. The majority of subjects were black (72%); 28% were of other racial/ethnic groups, primarily Asian. Attributable adverse experiences that occurred in $\geq 5\%$ of patients were vomiting (10%) and pruritus (6%). Vomiting occurred in 43 of 319 (13%) pediatric patients who did not have symptomatic malaria but were given treatment doses of MALARONE for 3 days in a clinical trial. The design of this clinical trial required that any patient who vomited be withdrawn from the trial. Among pediatric patients with symptomatic malaria treated with MALARONE, treatment was discontinued prematurely due to an adverse experience in 1 of 116 (0.9%).

In a study of 100 pediatric patients (5 to <11 kg body weight) who received MALARONE for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria, only diarrhea (6%) occurred in $\geq 5\%$ of patients as an adverse experience attributable to MALARONE. In 3 patients (3%), treatment was discontinued prematurely due to an adverse experience.

Abnormalities in laboratory tests reported in clinical trials were limited to elevations of transaminases in malaria patients being treated with MALARONE. The frequency of these abnormalities varied substantially across trials of treatment and were not observed in the randomized portions of the prophylaxis trials.

One active-controlled trial evaluated the treatment of malaria in Thai adults ($n = 182$); the mean age of subjects was 26 years (range 15 to 63 years); 80% of subjects were male. Early elevations of ALT and AST occurred more frequently in patients treated with MALARONE ($n = 91$) compared to patients treated with an active control, mefloquine ($n = 91$). On Day 7, rates of elevated ALT and AST with MALARONE and mefloquine (for patients who had normal baseline levels of these clinical laboratory parameters) were ALT 26.7% vs. 15.6%; AST 16.9% vs. 8.6%, respectively. By Day 14 of this 28-day study, the frequency of transaminase elevations equalized across the 2 groups.

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse events reported from clinical trials, the following events have been identified during postmarketing use of MALARONE. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to MALARONE.

Blood and Lymphatic System Disorders: Neutropenia and anemia. Pancytopenia in patients with severe renal impairment treated with proguanil [see *Contraindications* (4.2)].

Immune System Disorders: Allergic reactions including anaphylaxis, angioedema, and urticaria, and vasculitis.

Nervous System Disorders: Seizures and psychotic events (such as hallucinations); however, a causal relationship has not been established.

Gastrointestinal Disorders: Stomatitis.

Hepatobiliary Disorders: Elevated liver laboratory tests, hepatitis, cholestasis; hepatic failure requiring transplant has been reported.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Photosensitivity, rash, erythema multiforme, and Stevens-Johnson syndrome.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Rifampin/Rifabutin

Concomitant administration of rifampin or rifabutin is known to reduce atovaquone concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The concomitant administration of MALARONE and rifampin or rifabutin is not recommended.

7.2 Anticoagulants

Proguanil may potentiate the anticoagulant effect of warfarin and other coumarin-based anticoagulants. The mechanism of this potential drug interaction has not been established. Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with MALARONE in patients on continuous treatment with coumarin-based anticoagulants. When these products are administered concomitantly, coagulation tests should be closely monitored.

7.3 Tetracycline

Concomitant treatment with tetracycline has been associated with a reduction in plasma concentrations of atovaquone [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Parasitemia should be closely monitored in patients receiving tetracycline.

7.4 Metoclopramide

While antiemetics may be indicated for patients receiving MALARONE, metoclopramide may reduce the bioavailability of atovaquone and should be used only if other antiemetics are not available [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.5 Indinavir

Concomitant administration of atovaquone and indinavir did not result in any change in the steady-state AUC and $C_{\max}$ of indinavir but resulted in a decrease in the C_{trough} of indinavir

[see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Caution should be exercised when prescribing atovaquone with indinavir due to the decrease in trough concentrations of indinavir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Atovaquone: Atovaquone was not teratogenic and did not cause reproductive toxicity in rats at doses up to 1,000 mg/kg/day corresponding to maternal plasma concentrations up to 7.3 times the estimated human exposure during treatment of malaria based on AUC. In rabbits, atovaquone caused adverse fetal effects and maternal toxicity at a dose of 1,200 mg/kg/day corresponding to plasma concentrations that were approximately 1.3 times the estimated human exposure during treatment of malaria based on AUC. Adverse fetal effects in rabbits, including decreased fetal body lengths and increased early resorptions and post-implantation losses, were observed only in the presence of maternal toxicity.

In a pre- and post-natal study in rats, atovaquone did not produce adverse effects in offspring at doses up to 1,000 mg/kg/day corresponding to AUC exposures of approximately 7.3 times the estimated human exposure during treatment of malaria.

Proguanil: A pre- and post-natal study in Sprague-Dawley rats revealed no adverse effects at doses up to 16 mg/kg/day of proguanil hydrochloride (up to 0.04-times the average human exposure based on AUC). Pre- and post-natal studies of proguanil in animals at exposures similar to or greater than those observed in humans have not been conducted.

Atovaquone and Proguanil: The combination of atovaquone and proguanil hydrochloride was not teratogenic in pregnant rats at atovaquone:proguanil hydrochloride (50:20 mg/kg/day) corresponding to plasma concentrations up to 1.7 and 0.1 times, respectively, the estimated human exposure during treatment of malaria based on AUC. In pregnant rabbits, the combination of atovaquone and proguanil hydrochloride was not teratogenic or embryotoxic to rabbit fetuses at atovaquone:proguanil hydrochloride (100:40 mg/kg/day) corresponding to plasma concentrations of approximately 0.3 and 0.5 times, respectively, the estimated human exposure during treatment of malaria based on AUC.

There are no adequate and well-controlled studies of atovaquone and/or proguanil hydrochloride in pregnant women. MALARONE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Falciparum malaria carries a higher risk of morbidity and mortality in pregnant women than in the general population. Maternal death and fetal loss are both known complications of falciparum malaria in pregnancy. In pregnant women who must travel to malaria-endemic areas, personal protection against mosquito bites should always be employed in addition to antimalarials. [See *Patient Counseling Information* (17).]

The proguanil component of MALARONE acts by inhibiting the parasitic dihydrofolate reductase [see *Clinical Pharmacology* (12.1)]. However, there are no clinical data indicating that folate supplementation diminishes drug efficacy. For women of childbearing age receiving folate

supplements to prevent neural tube birth defects, such supplements may be continued while taking MALARONE.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether atovaquone is excreted into human milk. In a rat study, atovaquone concentrations in the milk were 30% of the concurrent atovaquone concentrations in the maternal plasma.

Proguanil is excreted into human milk in small quantities.

Caution should be exercised when MALARONE is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Prophylaxis of Malaria: Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients who weigh less than 11 kg. The efficacy and safety of MALARONE have been established for the prophylaxis of malaria in controlled trials involving pediatric patients weighing 11 kg or more [*see Clinical Studies (14.1)*].

Treatment of Malaria: Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients who weigh less than 5 kg. The efficacy and safety of MALARONE for the treatment of malaria have been established in controlled trials involving pediatric patients weighing 5 kg or more [*see Clinical Studies (14.2)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of MALARONE did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, the higher systemic exposure to cycloguanil, and the greater frequency of concomitant disease or other drug therapy. [*See Clinical Pharmacology (12.3).*]

8.6 Renal Impairment

Do not use MALARONE for malaria prophylaxis in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min). Use with caution for the treatment of malaria in patients with severe renal impairment, only if the benefits of the 3-day treatment regimen outweigh the potential risks associated with increased drug exposure. No dosage adjustments are needed in patients with mild (creatinine clearance 50 to 80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 30 to 50 mL/min) renal impairment. [*See Clinical Pharmacology (12.3).*]

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. No trials have been conducted in patients with severe hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdoses of MALARONE substantially higher than the doses recommended for treatment.

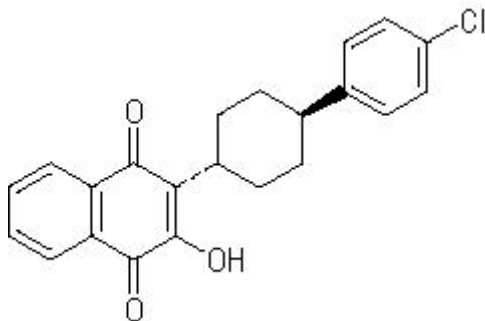
There is no known antidote for atovaquone, and it is currently unknown if atovaquone is dialyzable. Overdoses up to 31,500 mg of atovaquone have been reported. In one such patient who also took an unspecified dose of dapsone, methemoglobinemia occurred. Rash has also been reported after overdose.

Overdoses of proguanil hydrochloride as large as 1,500 mg have been followed by complete recovery, and doses as high as 700 mg twice daily have been taken for over 2 weeks without serious toxicity. Adverse experiences occasionally associated with proguanil hydrochloride doses of 100 to 200 mg/day, such as epigastric discomfort and vomiting, would be likely to occur with overdose. There are also reports of reversible hair loss and scaling of the skin on the palms and/or soles, reversible aphthous ulceration, and hematologic side effects.

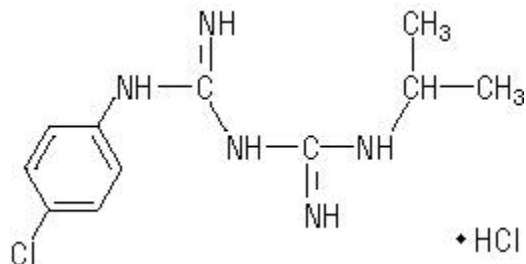
11 DESCRIPTION

MALARONE (atovaquone and proguanil hydrochloride) Tablets (adult strength) and MALARONE (atovaquone and proguanil hydrochloride) Pediatric Tablets, for oral administration, contain a fixed-dose combination of the antimalarial agents atovaquone and proguanil hydrochloride.

The chemical name of atovaquone is *trans*-2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthalenedione. Atovaquone is a yellow crystalline solid that is practically insoluble in water. It has a molecular weight of 366.84 and the molecular formula $C_{22}H_{19}ClO_3$. The compound has the following structural formula:



The chemical name of proguanil hydrochloride is 1-(4-chlorophenyl)-5-isopropylbiguanide hydrochloride. Proguanil hydrochloride is a white crystalline solid that is sparingly soluble in water. It has a molecular weight of 290.22 and the molecular formula $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$. The compound has the following structural formula:



Each MALARONE Tablet (adult strength) contains 250 mg of atovaquone and 100 mg of proguanil hydrochloride and each MALARONE Pediatric Tablet contains 62.5 mg of atovaquone and 25 mg of proguanil hydrochloride. The inactive ingredients in both tablets are low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, poloxamer 188, povidone K30, and sodium starch glycolate. The tablet coating contains hypromellose, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 8000, red iron oxide, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The constituents of MALARONE, atovaquone and proguanil hydrochloride, interfere with 2 different pathways involved in the biosynthesis of pyrimidines required for nucleic acid replication. Atovaquone is a selective inhibitor of parasite mitochondrial electron transport. Proguanil hydrochloride primarily exerts its effect by means of the metabolite cycloguanil, a dihydrofolate reductase inhibitor. Inhibition of dihydrofolate reductase in the malaria parasite disrupts deoxythymidylate synthesis.

12.2 Pharmacodynamics

No trials of the pharmacodynamics of MALARONE have been conducted.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: Atovaquone is a highly lipophilic compound with low aqueous solubility. The bioavailability of atovaquone shows considerable inter-individual variability.

Dietary fat taken with atovaquone increases the rate and extent of absorption, increasing AUC 2 to 3 times and C_{max} 5 times over fasting. The absolute bioavailability of the tablet formulation of atovaquone when taken with food is 23%. MALARONE Tablets should be taken with food or a milky drink.

Distribution: Atovaquone is highly protein bound (>99%) over the concentration range of 1 to 90 mcg/mL. A population pharmacokinetic analysis demonstrated that the apparent volume of distribution of atovaquone (V/F) in adult and pediatric patients after oral administration is approximately 8.8 L/kg.

Proguanil is 75% protein bound. A population pharmacokinetic analysis demonstrated that the apparent V/F of proguanil in adult and pediatric patients >15 years of age with body weights from 31 to 110 kg ranged from 1,617 to 2,502 L. In pediatric patients ≤15 years of age with body weights from 11 to 56 kg, the V/F of proguanil ranged from 462 to 966 L.

In human plasma, the binding of atovaquone and proguanil was unaffected by the presence of the other.

Metabolism: In a study where ^{14}C -labeled atovaquone was administered to healthy volunteers, greater than 94% of the dose was recovered as unchanged atovaquone in the feces over 21 days. There was little or no excretion of atovaquone in the urine (less than 0.6%). There is indirect evidence that atovaquone may undergo limited metabolism; however, a specific metabolite has not been identified. Between 40% to 60% of proguanil is excreted by the kidneys. Proguanil is metabolized to cycloguanil (primarily via CYP2C19) and 4-chlorophenylbiguanide. The main routes of elimination are hepatic biotransformation and renal excretion.

Elimination: The elimination half-life of atovaquone is about 2 to 3 days in adult patients.

The elimination half-life of proguanil is 12 to 21 hours in both adult patients and pediatric patients, but may be longer in individuals who are slow metabolizers.

A population pharmacokinetic analysis in adult and pediatric patients showed that the apparent clearance (CL/F) of both atovaquone and proguanil are related to the body weight. The values CL/F for both atovaquone and proguanil in subjects with body weight ≥ 11 kg are shown in Table 4.

Table 4. Apparent Clearance for Atovaquone and Proguanil in Patients as a Function of Body Weight

Body Weight	Atovaquone		Proguanil	
	N	CL/F (L/hr) Mean $\pm$ SD ^a (range)	N	CL/F (L/hr) Mean $\pm$ SD ^a (range)
11-20 kg	159	1.34 $\pm$ 0.63 (0.52-4.26)	146	29.5 $\pm$ 6.5 (10.3-48.3)
21-30 kg	117	1.87 $\pm$ 0.81 (0.52-5.38)	113	40.0 $\pm$ 7.5 (15.9-62.7)
31-40 kg	95	2.76 $\pm$ 2.07 (0.97-12.5)	91	49.5 $\pm$ 8.30 (25.8-71.5)
>40 kg	368	6.61 $\pm$ 3.92 (1.32-20.3)	282	67.9 $\pm$ 19.9 (14.0-145)

^a SD = standard deviation.

The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in patients with body weight below 11 kg have not been adequately characterized.

Pediatrics: The pharmacokinetics of proguanil and cycloguanil are similar in adult patients and pediatric patients. However, the elimination half-life of atovaquone is shorter in pediatric patients (1 to 2 days) than in adult patients (2 to 3 days). In clinical trials, plasma trough concentrations of atovaquone and proguanil in pediatric patients weighing 5 to 40 kg were within the range observed in adults after dosing by body weight.

Geriatrics: In a single-dose study, the pharmacokinetics of atovaquone, proguanil, and cycloguanil were compared in 13 elderly subjects (age 65 to 79 years) to 13 younger subjects (age 30 to 45 years). In the elderly subjects, the extent of systemic exposure (AUC) of cycloguanil was increased (point estimate = 2.36, 90% CI = 1.70, 3.28). $T_{\max}$ was longer in elderly subjects (median 8 hours) compared with younger subjects (median 4 hours) and average elimination half-life was longer in elderly subjects (mean 14.9 hours) compared with younger subjects (mean 8.3 hours).

Renal Impairment: In patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 mL/min), oral clearance and/or AUC data for atovaquone, proguanil, and cycloguanil are within the range of values observed in patients with normal renal function (creatinine clearance >80 mL/min). In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 50 mL/min), mean oral clearance for proguanil was reduced by approximately 35% compared with patients with normal renal function (creatinine clearance >80 mL/min) and the oral clearance of atovaquone was comparable between patients with normal renal function and mild renal impairment. No data exist on the use of MALARONE for long-term prophylaxis (over 2 months) in individuals with moderate renal failure. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), atovaquone $C_{\max}$ and AUC are reduced but the elimination half-lives for proguanil and cycloguanil are prolonged, with corresponding increases in AUC, resulting in the potential of drug accumulation and toxicity with repeated dosing [*see Contraindications (4.2)*].

Hepatic Impairment: In a single-dose study, the pharmacokinetics of atovaquone, proguanil, and cycloguanil were compared in 13 subjects with hepatic impairment (9 mild, 4 moderate, as indicated by the Child-Pugh method) to 13 subjects with normal hepatic function. In subjects with mild or moderate hepatic impairment as compared to healthy subjects, there were no marked differences (<50%) in the rate or extent of systemic exposure of atovaquone. However, in subjects with moderate hepatic impairment, the elimination half-life of atovaquone was increased (point estimate = 1.28, 90% CI = 1.00 to 1.63). Proguanil AUC, $C_{\max}$, and its elimination half-life increased in subjects with mild hepatic impairment when compared to healthy subjects (Table 5). Also, the proguanil AUC and its elimination half-life increased in subjects with moderate hepatic impairment when compared to healthy subjects. Consistent with the increase in proguanil AUC, there were marked decreases in the systemic exposure of cycloguanil ($C_{\max}$ and AUC) and an increase in its elimination half-life in subjects with mild hepatic impairment when compared to healthy volunteers (Table 5). There were few measurable cycloguanil concentrations in subjects with moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of atovaquone, proguanil, and cycloguanil after administration of MALARONE have not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Table 5. Point Estimates (90% CI) for Proguanil and Cycloguanil Parameters in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared to Healthy Volunteers

Parameter	Comparison	Proguanil	Cycloguanil
$AUC_{(0-inf)}^a$	mild:healthy	1.96 (1.51, 2.54)	0.32 (0.22, 0.45)
C_{max}^a	mild:healthy	1.41 (1.16, 1.71)	0.35 (0.24, 0.50)
$t_{1/2}^b$	mild:healthy	1.21 (0.92, 1.60)	0.86 (0.49, 1.48)
$AUC_{(0-inf)}^a$	moderate:healthy	1.64 (1.14, 2.34)	ND
C_{max}^a	moderate:healthy	0.97 (0.69, 1.36)	ND
$t_{1/2}^b$	moderate:healthy	1.46 (1.05, 2.05)	ND

ND = not determined due to lack of quantifiable data.

^a Ratio of geometric means.

^b Mean difference.

Drug Interactions: There are no pharmacokinetic interactions between atovaquone and proguanil at the recommended dose.

Atovaquone is highly protein bound (>99%) but does not displace other highly protein-bound drugs in vitro.

Proguanil is metabolized primarily by CYP2C19. Potential pharmacokinetic interactions between proguanil or cycloguanil and other drugs that are CYP2C19 substrates or inhibitors are unknown.

Rifampin/Rifabutin: Concomitant administration of rifampin or rifabutin is known to reduce atovaquone concentrations by approximately 50% and 34%, respectively. The mechanisms of these interactions are unknown.

Tetracycline: Concomitant treatment with tetracycline has been associated with approximately a 40% reduction in plasma concentrations of atovaquone.

Metoclopramide: Concomitant treatment with metoclopramide has been associated with decreased bioavailability of atovaquone.

Indinavir: Concomitant administration of atovaquone (750 mg twice-daily with food for 14 days) and indinavir (800 mg three times daily without food for 14 days) did not result in any change in the steady-state AUC and C_{max} of indinavir but resulted in a decrease in the C_{trough} of indinavir (23% decrease [90% CI = 8%, 35%]).

12.4 Microbiology

Activity In Vitro and In Vivo: Atovaquone and cycloguanil (an active metabolite of proguanil) are active against the erythrocytic and exoerythrocytic stages of *Plasmodium* spp. Enhanced efficacy of the combination compared to either atovaquone or proguanil hydrochloride alone was demonstrated in clinical trials in both immune and non-immune patients [see *Clinical Studies* (14.1, 14.2)].

Drug Resistance: Strains of *P. falciparum* with decreased susceptibility to atovaquone or proguanil/cycloguanil alone can be selected in vitro or in vivo. The combination of

atovaquone and proguanil hydrochloride may not be effective for treatment of recrudescing malaria that develops after prior therapy with the combination.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Genotoxicity studies have not been performed with atovaquone in combination with proguanil. Effects of MALARONE on male and female reproductive performance are unknown.

Atovaquone: A 24-month carcinogenicity study in CD rats was negative for neoplasms at doses up to 500 mg/kg/day corresponding to approximately 54 times the average steady-state plasma concentrations in humans during prophylaxis of malaria. In CD-1 mice, a 24-month study showed treatment-related increases in incidence of hepatocellular adenoma and hepatocellular carcinoma at all doses tested (50, 100, and 200 mg/kg/day) which correlated with at least 15 times the average steady-state plasma concentrations in humans during prophylaxis of malaria.

Atovaquone was negative with or without metabolic activation in the Ames *Salmonella* mutagenicity assay, the Mouse Lymphoma mutagenesis assay, and the Cultured Human Lymphocyte cytogenetic assay. No evidence of genotoxicity was observed in the in vivo Mouse Micronucleus assay.

Atovaquone did not impair fertility in male and female rats at doses up to 1,000 mg/kg/day corresponding to plasma exposures of approximately 7.3 times the estimated human exposure during treatment of malaria based on AUC.

Proguanil: No evidence of a carcinogenic effect was observed in 24-month studies conducted in CD-1 mice at doses up to 16 mg/kg/day corresponding to 1.5 times the average human plasma exposure during prophylaxis of malaria based on AUC, and in Wistar Hannover rats at doses up to 20 mg/kg/day corresponding to 1.1 times the average human plasma exposure during prophylaxis of malaria based on AUC.

Proguanil was negative with or without metabolic activation in the Ames *Salmonella* mutagenicity assay and the Mouse Lymphoma mutagenesis assay. No evidence of genotoxicity was observed in the in vivo Mouse Micronucleus assay.

Cycloguanil, the active metabolite of proguanil, was also negative in the Ames test, but was positive in the Mouse Lymphoma assay and the Mouse Micronucleus assay. These positive effects with cycloguanil, a dihydrofolate reductase inhibitor, were significantly reduced or abolished with folic acid supplementation.

A fertility study in Sprague-Dawley rats revealed no adverse effects at doses up to 16 mg/kg/day of proguanil hydrochloride (up to 0.04-times the average human exposure during treatment of malaria based on AUC). Fertility studies of proguanil in animals at exposures similar to or greater than those observed in humans have not been conducted.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Fibrovascular proliferation in the right atrium, pyelonephritis, bone marrow hypocellularity, lymphoid atrophy, and gastritis/enteritis were observed in dogs treated with proguanil hydrochloride for 6 months at a dose of 12 mg/kg/day (approximately 3.9 times the

recommended daily human dose for malaria prophylaxis on a mg/m² basis). Bile duct hyperplasia, gall bladder mucosal atrophy, and interstitial pneumonia were observed in dogs treated with proguanil hydrochloride for 6 months at a dose of 4 mg/kg/day (approximately 1.3 times the recommended daily human dose for malaria prophylaxis on a mg/m² basis). Mucosal hyperplasia of the cecum and renal tubular basophilia were observed in rats treated with proguanil hydrochloride for 6 months at a dose of 20 mg/kg/day (approximately 1.6 times the recommended daily human dose for malaria prophylaxis on a mg/m² basis). Adverse heart, lung, liver, and gall bladder effects observed in dogs and kidney effects observed in rats were not shown to be reversible.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prevention of *P. falciparum* Malaria

MALARONE was evaluated for prophylaxis of *P. falciparum* malaria in 5 clinical trials in malaria-endemic areas and in 3 active-controlled trials in non-immune travelers to malaria-endemic areas.

Three placebo-controlled trials of 10 to 12 weeks' duration were conducted among residents of malaria-endemic areas in Kenya, Zambia, and Gabon. The mean age of subjects was 30 (range 17-55), 32 (range 16-64), and 10 (range 5-16) years, respectively. Of a total of 669 randomized patients (including 264 pediatric patients 5 to 16 years of age), 103 were withdrawn for reasons other than falciparum malaria or drug-related adverse events (55% of these were lost to follow-up and 45% were withdrawn for protocol violations). The results are listed in Table 6.

Table 6. Prevention of Parasitemia^a in Placebo-Controlled Clinical Trials of MALARONE for Prophylaxis of *P. falciparum* Malaria in Residents of Malaria-Endemic Areas

	MALARONE	Placebo
Total number of patients randomized	326	343
Failed to complete study	57	46
Developed parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	2	92

^a Free of parasitemia during the 10 to 12-week period of prophylactic therapy.

In another study, 330 Gabonese pediatric patients (weighing 13 to 40 kg, and aged 4 to 14 years) who had received successful open-label radical cure treatment with artesunate, were randomized to receive either MALARONE (dosage based on body weight) or placebo in a double-blind fashion for 12 weeks. Blood smears were obtained weekly and any time malaria was suspected. Nineteen of the 165 children given MALARONE and 18 of 165 patients given placebo withdrew from the study for reasons other than parasitemia (primary reason was lost to follow-up). One out of 150 evaluable patients (<1%) who received MALARONE developed *P. falciparum* parasitemia while receiving prophylaxis with MALARONE compared with 31 (22%) of the 144 evaluable placebo recipients.

In a 10-week study in 175 South African subjects who moved into malaria-endemic areas and were given prophylaxis with 1 MALARONE Tablet daily, parasitemia developed in 1 subject who missed several doses of medication. Since no placebo control was included, the incidence of malaria in this study was not known.

Two active-controlled trials were conducted in non-immune travelers who visited a malaria-endemic area. The mean duration of travel was 18 days (range 2 to 38 days). Of a total of 1,998 randomized patients who received MALARONE or controlled drug, 24 discontinued from the study before follow-up evaluation 60 days after leaving the endemic area. Nine of these were lost to follow-up, 2 withdrew because of an adverse experience, and 13 were discontinued for other reasons. These trials were not large enough to allow for statements of comparative efficacy. In addition, the true exposure rate to *P. falciparum* malaria in both trials is unknown. The results are listed in Table 7.

Table 7. Prevention of Parasitemia^a in Active-Controlled Clinical Trials of MALARONE for Prophylaxis of *P. falciparum* Malaria in Non-Immune Travelers

	MALARONE	Mefloquine	Chloroquine plus Proguanil
Total number of randomized patients who received study drug	1,004	483	511
Failed to complete study	14	6	4
Developed parasitemia (<i>P. falciparum</i>)	0	0	3

^a Free of parasitemia during the period of prophylactic therapy.

A third randomized, open-label study was conducted which included 221 otherwise healthy pediatric patients (weighing ≥ 11 kg and 2 to 17 years of age) who were at risk of contracting malaria by traveling to an endemic area. The mean duration of travel was 15 days (range 1 to 30 days). Prophylaxis with MALARONE (n = 110, dosage based on body weight) began 1 or 2 days before entering the endemic area and lasted until 7 days after leaving the area. A control group (n = 111) received prophylaxis with chloroquine/proguanil dosed according to WHO guidelines. No cases of malaria occurred in either group of children. However, the study was not large enough to allow for statements of comparative efficacy. In addition, the true exposure rate to *P. falciparum* malaria in this study is unknown.

Causal Prophylaxis: In separate trials with small numbers of volunteers, atovaquone and proguanil hydrochloride were independently shown to have causal prophylactic activity directed against liver-stage parasites of *P. falciparum*. Six patients given a single dose of atovaquone 250 mg 24 hours prior to malaria challenge were protected from developing malaria, whereas all 4 placebo-treated patients developed malaria.

During the 4 weeks following cessation of prophylaxis in clinical trial participants who remained in malaria-endemic areas and were available for evaluation, malaria developed in 24 of 211 (11.4%) subjects who took placebo and 9 of 328 (2.7%) who took MALARONE. While new

infections could not be distinguished from recrudescence infections, all but 1 of the infections in patients treated with MALARONE occurred more than 15 days after stopping therapy. The single case occurring on day 8 following cessation of therapy with MALARONE probably represents a failure of prophylaxis with MALARONE.

The possibility that delayed cases of *P. falciparum* malaria may occur some time after stopping prophylaxis with MALARONE cannot be ruled out. Hence, returning travelers developing febrile illnesses should be investigated for malaria.

14.2 Treatment of Acute, Uncomplicated *P. falciparum* Malaria Infections

In 3 phase II clinical trials, atovaquone alone, proguanil hydrochloride alone, and the combination of atovaquone and proguanil hydrochloride were evaluated for the treatment of acute, uncomplicated malaria caused by *P. falciparum*. Among 156 evaluable patients, the parasitological cure rate (elimination of parasitemia with no recurrent parasitemia during follow-up for 28 days) was 59/89 (66%) with atovaquone alone, 1/17 (6%) with proguanil hydrochloride alone, and 50/50 (100%) with the combination of atovaquone and proguanil hydrochloride.

MALARONE was evaluated for treatment of acute, uncomplicated malaria caused by *P. falciparum* in 8 phase III randomized, open-label, controlled clinical trials (N = 1,030 enrolled in both treatment groups). The mean age of subjects was 27 years and 16% were children ≤12 years of age; 74% of subjects were male. Evaluable patients included those whose outcome at 28 days was known. Among 471 evaluable patients treated with the equivalent of 4 MALARONE Tablets once daily for 3 days, 464 had a sensitive response (elimination of parasitemia with no recurrent parasitemia during follow-up for 28 days) (Table 8). Seven patients had a response of RI resistance (elimination of parasitemia but with recurrent parasitemia between 7 and 28 days after starting treatment). In these trials, the response to treatment with MALARONE was similar to treatment with the comparator drug in 4 trials.

Table 8. Parasitological Response in 8 Clinical Trials of MALARONE for Treatment of *P. falciparum* Malaria

Study Site	MALARONE ^a		Comparator		
	Evaluable Patients (n)	% Sensitive Response ^b	Drug(s)	Evaluable Patients (n)	% Sensitive Response ^b
Brazil	74	98.6%	Quinine and tetracycline	76	100.0%
Thailand	79	100.0%	Mefloquine	79	86.1%
France ^c	21	100.0%	Halofantrine	18	100.0%
Kenya ^{c,d}	81	93.8%	Halofantrine	83	90.4%
Zambia	80	100.0%	Pyrimethamine/ sulfadoxine (P/S)	80	98.8%
Gabon ^c	63	98.4%	Amodiaquine	63	81.0%
Philippines	54	100.0%	Chloroquine (Cq)	23	30.4%
			Cq and P/S	32	87.5%
Peru	19	100.0%	Chloroquine P/S	13	7.7%
				7	100.0%

^a MALARONE = 1,000 mg atovaquone and 400 mg proguanil hydrochloride (or equivalent based on body weight for patients weighing ≤40 kg) once daily for 3 days.

^b Elimination of parasitemia with no recurrent parasitemia during follow-up for 28 days.

^c Patients hospitalized only for acute care. Follow-up conducted in outpatients.

^d Study in pediatric patients 3 to 12 years of age.

When these 8 trials were pooled and 2 additional trials evaluating MALARONE alone (without a comparator arm) were added to the analysis, the overall efficacy (elimination of parasitemia with no recurrent parasitemia during follow-up for 28 days) in 521 evaluable patients was 98.7%.

The efficacy of MALARONE in the treatment of the erythrocytic phase of nonfalciparum malaria was assessed in a small number of patients. Of the 23 patients in Thailand infected with *P. vivax* and treated with atovaquone/proguanil hydrochloride 1,000 mg/400 mg daily for 3 days, parasitemia cleared in 21 (91.3%) at 7 days. Parasite relapse occurred commonly when *P. vivax* malaria was treated with MALARONE alone. Relapsing malarias including *P. vivax* and *P. ovale* require additional treatment to prevent relapse.

The efficacy of MALARONE in treating acute uncomplicated *P. falciparum* malaria in children weighing ≥5 and <11 kg was examined in an open-label, randomized trial conducted in Gabon. Patients received either MALARONE (2 or 3 MALARONE Pediatric Tablets once daily depending upon body weight) for 3 days (n = 100) or amodiaquine (10 mg/kg/day) for 3 days (n = 100). In this study, the MALARONE Tablets were crushed and mixed with condensed milk just prior to administration. An adequate clinical response (elimination of parasitemia with no

recurrent parasitemia during follow-up for 28 days) was obtained in 95% (87/92) of the evaluable pediatric patients who received MALARONE and in 53% (41/78) of those evaluable who received amodiaquine. A response of RI resistance (elimination of parasitemia but with recurrent parasitemia between 7 and 28 days after starting treatment) was noted in 3% and 40% of the patients, respectively. Two cases of RIII resistance (rising parasite count despite therapy) were reported in the patients receiving MALARONE. There were 4 cases of RIII in the amodiaquine arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MALARONE Tablets, containing 250 mg atovaquone and 100 mg proguanil hydrochloride.

- Bottle of 100 tablets with child-resistant closure (NDC 0173-0675-01).
- Unit Dose Pack of 24 (NDC 0173-0675-02).

MALARONE Pediatric Tablets, containing 62.5 mg atovaquone and 25 mg proguanil hydrochloride.

- Bottle of 100 tablets with child-resistant closure (NDC 0173-0676-01).

Storage Conditions: Store at 25°C (77°F). Temperature excursions are permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) (see USP Controlled Room Temperature).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients should be instructed:

- to take MALARONE at the same time each day with food or a milky drink.
- to take a repeat dose of MALARONE if vomiting occurs within 1 hour after dosing.
- to take a dose as soon as possible if a dose is missed, then return to their normal dosing schedule. However, if a dose is skipped, the patient should not double the next dose.
- that rare serious adverse events such as hepatitis, severe skin reactions, neurological, and hematological events have been reported when MALARONE was used for the prophylaxis or treatment of malaria.
- to consult a healthcare professional regarding alternative forms of prophylaxis if prophylaxis with MALARONE is prematurely discontinued for any reason.
- that protective clothing, insect repellents, and bednets are important components of malaria prophylaxis.
- that no chemoprophylactic regimen is 100% effective; therefore, patients should seek medical attention for any febrile illness that occurs during or after return from a malaria-endemic area and inform their healthcare professional that they may have been exposed to malaria.
- that falciparum malaria carries a higher risk of death and serious complications in pregnant women than in the general population. Pregnant women anticipating travel to malarious areas should discuss the risks and benefits of such travel with their physicians.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

MLR:6PI

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、**MALARONE** を安全かつ有効に使用するために必要とされるすべての情報が含まれているわけではない。**MALARONE** に関する添付文書（全文）も参照のこと。

MALARONE（アトバコン＋プログアニル塩酸塩）錠

MALARONE（アトバコン＋プログアニル塩酸塩）小児用錠

米国初回承認：2000 年

----- 効能・効果 -----

本剤は、以下を適応とする抗マラリア薬である。

- chloroquine 耐性が報告されている地域等における熱帯熱マラリアの予防（1.1 項）。
- 合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療（1.2 項）。

----- 用法・用量 -----

- 本剤は、食後あるいは乳性飲料を摂取後に服用する。

予防（2.1 項）：

- マラリア流行地に入る 1 日ないし 2 日前に予防的投与を開始し、滞在中と帰国後 7 日間にわたって毎日継続する。
- 成人：成人用の含量の錠剤を 1 日 1 錠。
- 小児：体重に基づく用量（表 1 参照）。

治療（2.2 項）：

- 成人：成人用の含量の錠剤を 1 日 1 回 4 錠を 3 日間。
- 小児：体重に基づく用量（表 2 参照）。

腎機能障害（2.3 項）：

- 重度腎機能障害患者のマラリア予防には使用しないこと。
- 重度腎機能障害患者のマラリア治療には慎重に使用すること。

----- 剤形及び含量 -----

- 錠剤（成人用）：アトバコン 250 mg＋プログアニル塩酸塩 100 mg（3 項）。
- 小児用錠：アトバコン 62.5 mg＋プログアニル塩酸塩 25 mg（3 項）。

----- 禁忌 -----

- アトバコンもしくはプログアニル塩酸塩又は本剤のその他の成分に対する重篤な過敏症反応を有することが既知である人（4.1 項）。
- 重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）を有する患者に対する熱帯熱マラリア予防のための投与（4.2 項）。

----- 警告及び使用上の注意 -----

- 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。嘔吐を来している患者に使用する場合は、寄生虫血症について慎重な観察を行い、制吐薬の使用を検討すること。重度の、あるいは持続的な下痢又は嘔吐を来している患者には、別の抗マラリア薬が必要となる場合がある（5.1 項）。
- 熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの混合感染に対して本剤の単独投与を行った場合では、三日熱マラリアの再発が多く認められた（5.2 項）。
- 本剤の投与後あるいは本剤による予防失敗後に熱帯熱マラリア原虫感染が再発した場合は、別の血液殺シズント剤による治療を行うこと（5.2 項）。
- 予防的投与では、肝機能検査値上昇並びに肝炎及び肝移植を要する肝不全が報告されている（5.3 項）。
- 本剤は、脳マラリア又は合併症を伴うマラリアのその他の重度症状に対する治療薬としての評価は行われていない。重度のマラリア患者は経口治療の適応とならない（5.4 項）。

----- 副作用 -----

- 予防：成人で高頻度に認められた副作用（発現率 4%以上で、本剤群の発現率が実薬対照群と同程度か実薬対照群よりも低かった事象）は、下痢、夢、口腔内潰瘍及び頭痛であった。小児で高頻度に認められた副作用（発現率 5%以上）は、腹痛、頭痛、咳嗽及び嘔吐であった（6.1 項）。
- 治療：青少年及び成人で高頻度に認められた副作用（発現率 5%以上）は、腹痛、悪心、嘔吐、頭痛、下痢、無力症、食欲不振及び浮動性めまいであった。小児で高頻度に認められた副作用（発現率 6%以上）は、嘔吐、そう痒症及び下痢であった（6.1 項）。

副作用が疑われる場合は、GlaxoSmithKline（1-888-825-5249）又は FDA（1-800-FDA-1088

又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

-----薬物相互作用-----

- ・ リファンピシン又はリファブチンの併用投与は、アトバコン濃度を低下させることがわかっている。本剤との併用投与は推奨されない（7.1 項）。
- ・ プログアニルは、ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の抗凝固作用を増強するおそれがある。抗凝固薬の投与を受けている患者で本剤の投与を開始又は中止する場合は、慎重に行うこと。抗凝固検査を慎重にモニタリングすること（7.2 項）。
- ・ テトラサイクリンは、アトバコン濃度を低下させるおそれがある。寄生虫血症について慎重な観察を行うこと（7.3 項）。

-----特別な集団への投与-----

- ・ プログアニルはヒトの母乳に移行するため、授乳婦に本剤を投与する場合は慎重に行うこと（8.3 項）。
- ・ 腎機能障害：重度腎機能障害患者の熱帯熱マラリア予防には使用しないこと（8.6 項）。

患者に伝えるべき情報については 17 項を参照のこと。

2013 年 6 月改訂

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果

- 1.1 マラリアの予防
- 1.2 マラリアの治療

2 用法・用量

- 2.1 マラリアの予防
- 2.2 急性マラリアの治療
- 2.3 腎機能障害

3 剤形及び含量

4 禁忌

- 4.1 過敏症
- 4.2 重度腎機能障害

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 嘔吐及び下痢
- 5.2 感染の再発
- 5.3 肝毒性
- 5.4 重度のマラリア又は合併症を伴うマラリア

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用

- 7.1 リファンピシン／リファブチン
- 7.2 抗凝固薬
- 7.3 テトラサイクリン
- 7.4 メトクロプラミド
- 7.5 インジナビル

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊婦への投与
- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.4 微生物学
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
 - 13.2 動物毒性及び／又は薬理
- 14 臨床試験
 - 14.1 熱帯熱マラリアの予防
 - 14.2 合併症のない急性熱帯熱マラリア感染の治療
- 16 包装／保存及び取扱い上の注意
- 17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から省かれた項目及び小項目は記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

1.1 マラリアの予防

本剤は、chloroquine 耐性が報告されている地域等における熱帯熱マラリアの予防を適応とする。

1.2 マラリアの治療

本剤は、合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療を適応とする。本剤は、chloroquine、halofantrine、メフロキン及び amodiaquine といった薬剤がおそらくは薬剤耐性により許容できない失敗率に至ったと考えられる地域において有効であることが確認されている。

2 用法・用量

1 日投与量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用する。

錠剤を飲み込むことが難しい患者の場合には、服用する直前に本剤を砕いて加糖練乳に混ぜてもよい。

2.1 マラリアの予防

マラリア流行地に入る 1 日ないし 2 日前に本剤の予防的投与を開始し、滞在中と帰国後 7 日間にわたって毎日継続する。

成人：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 錠（成人用の含量＝アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg）。

小児：小児患者に対するマラリア予防のための投与量は、体重に基づいて決定する（表 1）。

表 1. 小児患者に対するマラリア予防のための投与量

体重 (kg)	アトバコン／プログ アニル塩酸塩 1日総投与量	用法
11～20	62.5 mg/25 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を1日1錠
21～30	125 mg/50 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を1日1回2錠
31～40	187.5 mg/75 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を1日1回3錠
>40	250 mg/100 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を1日1回1錠

2.2 急性マラリアの治療

成人：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 回 4 錠（成人用の 1 日総投与量の含量＝アトバコン 1 g／プログアニル塩酸塩 400 mg）を、3 日間続けて服用する。

小児：小児患者に対する急性マラリア治療のための投与量は、体重に基づいて決定する（表 2）。

表 2. 小児患者に対する急性マラリア治療のための投与量

体重 (kg)	アトバコン／プログ アニル塩酸塩 1日総投与量	用法
5～8	125 mg/50 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を1日2錠、 3日間連日
9～10	187.5 mg/75 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠を1日3錠、 3日間連日
11～20	250 mg/100 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を1日1 錠、3日間連日
21～30	500 mg/200 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を1日1 回2錠、3日間連日
31～40	750 mg/300 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を1日1 回3錠、3日間連日
>40	1 g/400 mg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）を1日1 回4錠、3日間連日

2.3 腎機能障害

本剤は、重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）のマラリア予防には使用しないこと〔「禁忌」（4.2 項）参照〕。重度腎機能障害患者のマラリア治療には、3 日間投与する用法の有益性が薬物曝露量の増加に伴う危険性を上回ると判断される場合にのみ、慎重に使用すること。軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50～80 mL/min）又は中等度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30～50 mL/min）では用量調節は不要である〔「臨床薬理」（12.3 項）参照〕。

3 剤形及び含量

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）は 1 錠中にアトバコンを 250 mg とプログアニル塩酸塩を 100 mg 含有する。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠はピンク色で円形・両凸のフィルムコート錠剤で、片面に「GX CM3」と刻印されている。

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠は 1 錠中にアトバコンを 62.5 mg とプログアニル塩酸塩を 25 mg 含有する。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠はピンク色で円形・両凸のフィルムコート錠剤で、片面に「GX CG7」と刻印されている。

4 禁忌

4.1 過敏症

本剤は、アトバコンもしくはプログアニル塩酸塩又は本剤のその他の成分に対する過敏症反応（アナフィラキシー、多形紅斑又はスティーブンス・ジョンソン症候群、血管浮腫、血管炎等）を有することが既知である人には投与しないこと。

4.2 重度腎機能障害

本剤は、プログアニルの投与を受けた重度腎機能障害患者における汎血球減少症のため、重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）には、熱帯熱マラリア予防のための投与を行わないこと〔「特別な集団」（8.6 項）及び「臨床薬理」（12.3 項）参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 嘔吐及び下痢

下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。嘔吐を来している患者にアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を使用する場合は、寄生虫血症について慎重な観察を行い、制吐薬の使用を検討すること〔「用法・用量」（2 項）参照〕。嘔吐はアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた小児患者の最大 19%に認められた。比較対照臨床試験では、成人の 15.3%がアトバコン／プログアニル投与期間中に制吐薬の投与を受け、これらの患者のうち、98.3%において治療が成功した。重度の、あるいは持続的な下痢又は嘔吐を来している患者には、別の抗マラリア薬が必要となる場合がある。

5.2 感染の再発

熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの混合感染に対して本剤の単独投与を行った場合では、

三日熱マラリアの再発が多く認められた。

本剤の投与後あるいは本剤による化学的予防失敗後に熱帯熱マラリア原虫感染が再発した場合は、別の血液殺シズント剤による治療を行うこと。

5.3 肝毒性

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の予防的投与では、肝機能検査値上昇並びに肝炎及び肝移植を要する肝不全が報告されている。

5.4 重度のマラリア又は合併症を伴うマラリア

本剤は、脳マラリア又は合併症を伴うマラリアのその他の重度症状（高寄生虫血症、肺水腫又は腎不全）に対する治療薬としての評価は行われていない。重度のマラリア患者は経口治療の適応とならない。

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の医薬品の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

本剤はアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有するため、それぞれの化合物と関連のある種類及び重症度の副作用が予測される。より低い予防量のアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、より高い治療量に比べて忍容性が良好であった。

熱帯熱マラリアの予防：3つの臨床試験（うち2つはプラセボ対照試験）において、成人381例（平均年齢：31歳）がマラリア予防のためにアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた。成人の大多数が黒人（90%）で、79%が男性であった。マラリア予防のための臨床試験において、小児患者125例（平均年齢：9歳）がアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた。全例とも黒人で、52%が男性であった。成人及び小児患者で投与との因果関係を否定できないと判断された有害事象の発現率は、いずれの試験でもアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠群とプラセボ群で同程度であった。投与との因果関係を否定できない有害事象のためにアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠による予防が早期に中止されたのは、成人381例中3例（0.8%）、小児125例中0例であった。

マラリア流行地のガボンの小児患者330例（4～14歳）を対象としたマラリア予防のための本剤のプラセボ対照試験において、本剤の安全性プロファイルは、成人及び小児患者を対象として先に実施された予防試験で認められた結果と一致していた。本剤投与に関連して多く認められた有害事象は、腹痛（13%）、頭痛（13%）及び咳嗽（10%）であった。本剤群ではプラセボ群よりも腹痛（それぞれ13%、8%）及び嘔吐（それぞれ5%、3%）が多く報告された。本剤に伴う有害事象により試験が中止された患者はいなかった。この試験では、所定の臨床検査データの収集は行わなかった。

2つの実薬対照臨床試験において、マラリア流行地を訪れた非免疫旅行者がマラリア予防のために本剤の投与を受けた（n=1,004）。一方の試験（n=493）では、被験者の平均年齢は33歳、被験者の53%が男性、90%が白人、6%が黒人、残りが他の人種／民族群であった。他方の試験（n=511）では、被験者の平均年齢は36歳、被験者の51%が女性、大多数

（97%）が白人であった。本剤群の有害事象の発現率は実薬対照群と比較して同程度か実薬対照群よりも低かった（表3）。本剤群では、精神神経系有害事象の発現率がメフロキン群よりも低く、胃腸系有害事象の発現率がchloroquine＋プログアニル群よりも低かった。予防的投与との因果関係を否定できない有害事象の総発現率は、本剤群のほうが実薬対照群よりも低かった（表3）。投与との因果関係を否定できない有害事象のために本剤による予防が早期に中止されたのは、旅行者1,004例中7例であった。

表 3. 熱帯熱マラリア予防のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の実薬対照臨床試験で認められた有害事象

	有害事象の発現率 ^a (投与との因果関係を否定できない有害事象の発現率)				
	試験1		試験2		
	アトバコン／ プログアニル 塩酸塩配合錠 n = 493 (28日) ^b	メフロキン n = 483 (53日) ^b	アトバコン／ プログアニル 塩酸塩配合錠 n = 511 (26日) ^b	Chloroquine＋ プログアニル n = 511 (49日) ^b	
下痢	38 (8)	36 (7)	34 (5)	39 (7)	
悪心	14 (3)	20 (8)	11 (2)	18 (7)	
腹痛	17 (5)	16 (5)	14 (3)	22 (6)	
頭痛	12 (4)	17 (7)	12 (4)	14 (4)	
夢	7 (7)	16 (14)	6 (4)	7 (3)	
不眠症	5 (3)	16 (13)	4 (2)	5 (2)	
発熱	9 (<1)	11 (1)	8 (<1)	8 (<1)	
浮動性めまい	5 (2)	14 (9)	7 (3)	8 (4)	
嘔吐	8 (1)	10 (2)	8 (0)	14 (2)	
口腔内潰瘍	9 (6)	6 (4)	5 (4)	7 (5)	
そう痒症	4 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (<1)	
視覚障害	2 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)	
うつ病	<1 (<1)	5 (4)	<1 (<1)	1 (<1)	
不安	1 (<1)	5 (4)	<1 (<1)	1 (<1)	
すべての有害事象	64 (30)	69 (42)	58 (22)	66 (28)	
すべての精神神経系事象	20 (14)	37 (29)	16 (10)	20 (10)	
すべてのGI事象	49 (16)	50 (19)	43 (12)	54 (20)	

^a 実薬治験薬の投与中に発現した有害事象

^b 推奨用法に基づく平均投与期間

第3の実薬対照試験において、非免疫小児患者 221 例（2～17 歳）を対象に、マラリア予防薬として本剤群（n=110）を chloroquine＋プログアニル群（n=111）と比較した。平均投与期間は、本剤群が 23 日、chloroquine が 46 日、プログアニルが 43 日であった（これらの製剤のさまざまな推奨用法を反映）。本剤群では chloroquine＋プログアニル群よりも腹痛（それぞれ 2%、7%）及び悪心（それぞれ 1%未満、7%）の報告率が低かった。口腔内潰瘍（それぞれ 2%、2%）、ありありとした夢（それぞれ 2%、1%未満）及び霧視（それぞれ 0%、2%）の発現率は、本剤群、chloroquine＋プログアニル群とも、同程度であった。有害事象のため、chloroquine＋プログアニルによる予防は 2 例において中止されたが、本剤群には有害事象による中止例は認められなかった。

合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療：7つの比較対照試験において、青少年及び成人 436 例が合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療のため本剤の投与を受けた。被験者の平均年齢の範囲は 26～29 歳、被験者の 79%が男性であった。これらの試験では、被験者の 48%が他の人種／民族群（主にアジア人）と分類され、42%が黒人、残りが白人であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、発現率が 5%以上であったものは、腹痛（17%）、悪心（12%）、嘔吐（12%）、頭痛（10%）、下痢（8%）、無力症（8%）、食欲不振（5%）及び浮動性めまい（5%）であった。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた青少年及び成人患者 436 例中 4 例（0.9%）において、有害事象により投与が早期に中止された。

2つの比較対照試験において、小児患者 116 例（体重 11～40 kg）（平均年齢：7 歳）がマラリア治療のためにアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた。被験者の大多数は黒人（72%）で、28%が他の人種／民族群（主にアジア人）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、発現率が 5%以上であったものは、嘔吐（10%）及びそう痒症

(6%)であった。嘔吐は、症候性マラリアではなかったものの臨床試験においてアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を3日間受けた小児患者319例中43例(13%)に認められた。この臨床試験のデザインには、嘔吐が発現した患者には試験を中止することが規定されていた。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けた症候性マラリア小児患者では、116例中1例(0.9%)において有害事象により投与が早期に中止された。

合併症のない熱帯熱マラリアの治療のために小児患者100例(体重5～11kg未満)にアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を投与した試験では、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠との因果関係を否定できない有害事象のうち発現率が5%以上であったものは下痢(6%)のみであった。3例(3%)において有害事象により投与が早期に中止された。

臨床試験でアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けているマラリア患者において報告された臨床検査値異常は、トランスアミナーゼ上昇のみであった。これらの検査値異常は、治療試験間で発現率が大きく異なっており、予防試験の無作為化投与期には認められなかった。

タイ人成人(n=182)を対象とした1つの実薬対照試験において、マラリア治療薬としての評価が行われた。被験者の平均年齢は26歳(範囲:15～63歳)で、被験者の80%が男性であった。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠群(n=91)ではALT及びASTの早期上昇が実薬対照群であるメフロキン群(n=91)に比べて高い頻度で認められた。第7日におけるアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠群及びメフロキン群のALT及びAST上昇の発現率(これらの臨床検査パラメータのベースライン値が正常であった患者について)は、ALTがそれぞれ26.7%及び15.6%、ASTがそれぞれ16.9%及び8.6%であった。この28日間試験の第14日までに、トランスアミナーゼ上昇の発現率は2群間で同じ値となった。

6.2 市販後の使用経験

臨床試験から報告された有害事象に加え、本剤の承認後の市販後の使用経験において以下の事象が検出されている。これらは、規模のわからない集団から自発的に報告されたものであるため、発現率を推定することはできない。これらの事象は、重篤性、報告頻度又は本剤との潜在的な因果関係に基づき、掲載すべき事象として選択した。

血液及びリンパ系障害: 好中球減少症、貧血。プログアニルの投与を受けた重度腎機能障害患者において汎血球減少症[「禁忌」(4.2項)参照]。

免疫系障害: アレルギー反応(アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹、血管炎)。

神経系障害: 発作、精神病性事象(幻覚等)。ただし、因果関係については不明である。

胃腸障害: 口内炎

肝胆道系障害: 肝機能検査値上昇、肝炎、胆汁うっ滞。移植を要する肝不全が報告されている。

皮膚及び皮下組織障害: 光線過敏症、発疹、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群

7 薬物相互作用

7.1 リファンピシン／リファブチン

リファンピシン又はリファブチンの併用投与は、アトバコン濃度を低下させることがわかっている[「臨床薬理」(12.3項)参照]。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠とリファンピシン又はリファブチンの併用投与は推奨されない。

7.2 抗凝固薬

プログアニルは、ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の抗凝固作用を増強するおそれがある。どのような機序でこのような薬物相互作用が起こりうるのかは不明である。クマリン系抗凝固薬の継続的投与を受けている患者に、本剤によるマラリアの予防又は治療を開始もしくは中止する場合は、慎重に行うこと。クマリン系抗凝固薬を併用する場合は、凝固検査を慎重にモニタリングすること。

7.3 テトラサイクリン

テトラサイクリンとの併用投与において、血漿中アトバコン濃度の低下が認められている[「臨床薬理」(12.3項)参照]。テトラサイクリンの投与を受けている患者には、寄生虫血症について慎重な観察を行うこと。

7.4 メトクロプラミド

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与を受けている患者には制吐薬が適応となりうるものの、メトクロプラミドはアトバコンのバイオアベイラビリティを低下させるおそれがあるため、他の制吐薬を使用できない場合にのみ使用すること[「臨床薬理」(12.3項)参照]。

7.5 インジナビル

アトバコンとインジナビルの併用投与は、定常状態のインジナビルの AUC 及び C_{max} には影響を及ぼさなかったが、インジナビルの C_{trough} を低下させた [「臨床薬理」 (12.3 項) 参照]。アトバコンをインジナビルとともに処方する場合は、インジナビルのトラフ濃度が低下するため、慎重に行うこと。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類カテゴリーC

アトバコン：アトバコンは、催奇形性を示さず、ラットでは AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの推定曝露量の最大 7.3 倍の母体血漿中濃度に相当する最大 1,000 mg/kg/日の用量で生殖毒性を引き起こすことはなかった。ウサギでは、アトバコンは、AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの推定曝露量の約 1.3 倍の血漿中濃度に相当する 1,200 mg/kg/日の用量で胎仔への有害作用及び母体毒性を引き起こした。ウサギでの胎仔への有害作用（胎仔の体長減少並びに早期吸収及び着床後胚損失の増加等）は、母体毒性の存在下でのみ認められた。ラットを用いた出生前・出生後試験では、アトバコンは、マラリア治療時のヒトでの推定曝露量の約 7.3 倍の AUC 曝露量に相当する最大 1,000 mg/kg/日の用量で出生児への有害作用を引き起こさなかった。

プログアニル：Sprague-Dawley ラットを用いた出生前・出生後試験では、プログアニル塩酸塩 16 mg/kg/日までの用量（ヒトでの AUC に基づく平均曝露量の最大 0.04 倍に相当する用量）において有害作用は認められなかった。動物を用いたプログアニルの出生前・出生後試験は、ヒトでの曝露量又はそれを超える用量では実施していない。

アトバコン／プログアニル：妊娠ラットにおいて、アトバコン／プログアニル塩酸塩は、AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの推定曝露量のそれぞれ最大 1.7 倍及び 0.1 倍の血漿中濃度に相当する用量（アトバコン 50 mg/kg/日／プログアニル塩酸塩 20 mg/kg/日）で催奇形性を示さなかった。妊娠ウサギでは、アトバコン／プログアニル塩酸塩は、AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの推定曝露量のそれぞれ約 0.3 倍及び 0.5 倍の血漿中濃度に相当する用量（アトバコン 100 mg/kg/日／プログアニル塩酸塩 40 mg/kg/日）で、ウサギの胎仔に対して催奇形性又は胎仔毒性を示さなかった。

アトバコン及び／又はプログアニル塩酸塩に関しては、適切な比較対照試験で、妊婦を対象として実施されたものは存在しない。妊娠中は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断された場合にのみ本剤を使用すること。

妊婦では一般集団よりも熱帯熱マラリアにより疾病や死亡に至るリスクが高い。母体の死亡及び胎児の消失は、いずれも妊娠期における熱帯熱マラリアの既知の合併症である。マラリア流行地に出向かなければならない妊婦は、抗マラリア薬に加え、常に蚊の刺咬に対する個人的防御を行うこと [「患者に伝えるべき情報」 (17 項) 参照]。

本剤中のプログアニル成分は、寄生虫によるジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することで作用を発揮する [「臨床薬理」 (12.1 項) 参照]。それでも、葉酸の補給が薬効を減弱させることを示す臨床データは存在しない。出生時神経管欠損の予防のために葉酸の補給を受けている出産適齢期の女性は、本剤の服用中も葉酸の補給を継続してよい。

8.3 授乳婦への投与

アトバコンがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。ラットを用いた試験では、アトバコンの乳汁中濃度は、同時に測定した母体の血漿中濃度の 30%であった。

プログアニルはわずかにヒトの母乳に移行する。

授乳婦に本剤を投与する場合は慎重に行うこと。

8.4 小児等への投与

マラリアの予防：体重 11 kg 未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。本剤のマラリア予防薬としての有効性及び安全性は、体重 11 kg 以上の小児患者を対象とした比較対照試験において確立されている [「臨床試験」 (14.1 項) 参照]。

マラリアの治療：体重 5 kg 未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。本剤のマラリア治療薬としての有効性及び安全性は、体重 5 kg 以上の小児患者を対象とした比較対照試験において確立されている [「臨床試験」 (14.2 項) 参照]。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験には、十分な数の 65 歳以上の被験者が組み入れられなかったため、65 歳未満の被験者と比べて効果に差が生じるか否か明らかでない。一般的に、高齢患者では肝機能、腎機能又は心機能が低下していることが多く、cycloguanil の全身曝露量が増加したり、

また併存疾患や併用薬が存在していることも多いということを考慮し、高齢患者のための用量選択は慎重に行うこと〔「臨床薬理」(12.3 項) 参照〕。

8.6 腎機能障害

本剤は、重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）のマラリア予防には使用しないこと。重度腎機能障害患者のマラリア治療には、3 日間投与する用法の有益性が薬物曝露量の増加に伴う危険性を上回ると判断される場合にのみ、慎重に使用すること。軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50～80 mL/min）又は中等度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30～50 mL/min）では用量調節は不要である〔「臨床薬理」(12.3 項) 参照〕。

8.7 肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者では用量調節は不要である〔「臨床薬理」(12.3 項) 参照〕。重度肝機能障害患者を対象とした試験はこれまでに実施されていない。

10 過量投与

推奨治療量を大幅に超える本剤の過量投与に関する情報はない。

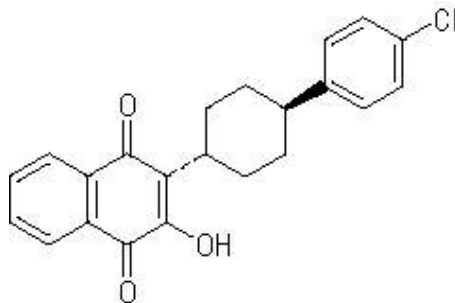
アトバコンに対する解毒剤は知られておらず、透析が可能か否かも現時点では不明である。これまでにアトバコン 31,500 mg までの過量投与が報告されている。ダブソン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後には発疹も報告されている。

プログアニル塩酸塩に関しては、1,500 mg という大量の過量投与後に完全に回復し、また 700 mg 1 日 2 回という高用量で 2 週間使用したが重篤な毒性は現れなかった。過量投与では、100～200 mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐等の有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び／又は足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍並びに血液学的副作用も報告されている。

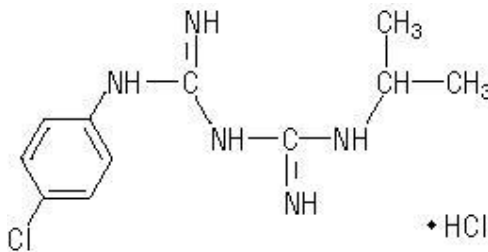
11 性状

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）及びアトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠は、抗マラリア薬であるアトバコンとプログアニル塩酸塩の経口用固定用量配合剤である。

アトバコンの化学名は *trans*-2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthalenedione で、水にほとんど溶けない黄色の結晶性固体である。分子量は 366.84、分子式は $C_{22}H_{19}ClO_3$ で、以下の化学構造を有する。



プログアニル塩酸塩の化学名は 1-(4-chlorophenyl)-5-isopropyl-biguanide hydrochloride で、水にやや溶けにくい白色の結晶性固体である。分子量は 290.22、分子式は $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$ で、以下の化学構造を有する。



アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（成人用）は1錠中にアトバコン 250 mg とプログアニル塩酸塩 100 mg を含有し、アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠は1錠中にアトバコン 62.5 mg とプログアニル塩酸塩 25 mg を含有する。添加物は、両剤とも、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、Poloxamer 188、ポビドン K30 及びデンプングリコール酸ナトリウムである。錠剤のコーティング剤には、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 8000、三二酸化鉄及び二酸化チタンが含まれている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤の成分であるアトバコン及びプログアニル塩酸塩は、核酸の複製に必要なピリミジンの生合成に関与している2通りの異なる経路を阻害する。アトバコンは寄生虫のミトコンドリア電子伝達を選択的に阻害し、プログアニル塩酸塩は主にその代謝物である cycloguanil のジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用により効果を発現する。マラリア原虫におけるジヒドロ葉酸還元酵素を阻害すると、デオキシチミジル酸の合成が妨げられる。

12.2 薬力学

本剤の薬力学試験はこれまでに実施されていない。

12.3 薬物動態

吸収：アトバコンは、水に溶けにくい高親油性の化合物である。アトバコンのバイオアベイラビリティにはかなりの個体差が見られる。

アトバコンを食事性脂肪摂取後に投与すると、吸収率及び吸収量が増加し、空腹時に比べて AUC が 2～3 倍、C_{max} が 5 倍高くなる。アトバコンの錠剤製剤を食後に投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 23% である。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用すること。

分布：アトバコンは 1～90 µg/mL の濃度範囲にわたって高い蛋白結合率（99%超）を示す。母集団薬物動態解析により、成人患者及び小児患者における経口投与後のアトバコンの見かけの分布容積（V/F）は約 8.8 L/kg であることが確認された。

プログアニルの蛋白結合率は 75% である。母集団薬物動態解析により、成人患者及び 15 歳を超える体重 31～110 kg の小児患者におけるプログアニルの見かけの V/F は、1,617～2,502 L であることが確認された。15 歳以下の体重 11～56 kg の小児患者におけるプログアニルの見かけの V/F は、462～966 L であった。

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

代謝：健康志願者に ¹⁴C で標識したアトバコンを投与した試験では、21 日間で投与量の 94% 超がアトバコンの未変化体として糞中に排泄された。尿中にはほとんど、あるいはまったく排泄されない（0.6%未満）。アトバコンはわずかに代謝されるということを示す間接的なエビデンスが存在するが、代謝物は特定されていない。プログアニルは 40～60% が腎臓により排泄される。プログアニルは cycloguanil（主に CYP2C19 を介して）及び 4-chlorophenylbiguanide に代謝される。主な排泄経路は、肝生体内変換及び腎排泄である。

排泄：アトバコンの消失半減期は、成人患者で約 2～3 日である。プログアニルの消失半減期は、成人患者、小児患者とも 12～21 時間であるが、代謝の遅い人ではこれよりも長くなる可能性がある。

成人・小児患者を対象とした母集団薬物動態解析において、見かけのクリアランス（CL/F）は、アトバコン、プログアニルとも、体重と関連していることが確認された。体重 11 kg 以上の被験者におけるアトバコン及びプログアニルの CL/F 値を表 4 に示す。

表 4. 体重別の患者におけるアトバコン及びプログアニルの見かけのクリアランス

体重	アトバコン		プログアニル	
	N	CL/F (L/hr) 平均 ± SD ^a (範囲)	N	CL/F (L/hr) 平均 ± SD ^a (範囲)
11～20 kg	159	1.34 ± 0.63 (0.52-4.26)	146	29.5 ± 6.5 (10.3-48.3)
21～30 kg	117	1.87 ± 0.81 (0.52-5.38)	113	40.0 ± 7.5 (15.9-62.7)
31～40 kg	95	2.76 ± 2.07 (0.97-12.5)	91	49.5 ± 8.30 (25.8-71.5)
>40 kg	368	6.61 ± 3.92 (1.32-20.3)	282	67.9 ± 19.9 (14.0-145)

^a SD=標準偏差

体重 11 kg 未満の患者におけるアトバコン及びプログアニルの薬物動態の特徴は、十分に明らかにされていない。

小児：プログアニル及び cycloguanil の薬物動態は、成人患者と小児患者の間で変わらない。一方、アトバコンの消失半減期は小児患者（1～2 日）のほうが成人患者（2～3 日）よりも短い。臨床試験にて、体重 5～40 kg の小児患者におけるアトバコン及びプログアニルの血漿中トラフ濃度は、成人に体重別に投与したときに認められた濃度の範囲内であった。

高齢者：単回投与試験において、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態を、高齢被験者 13 例（65～79 歳）とこれらよりも若い被験者 13 例（30～45 歳）との間で比較した。高齢被験者では、cycloguanil の全身曝露量（AUC）が増加した（点推定値=2.36、90% CI=1.70～3.28）。Tmax は高齢被験者（中央値 8 時間）のほうが非高齢被験者（中央値 4 時間）よりも長く、平均消失半減期も高齢被験者（平均値 14.9 時間）のほうが非高齢被験者よりも長かった（平均値 8.3 時間）。

腎機能障害：軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50～80 mL/min）では、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の経口クリアランス及び／又は AUC のデータは、腎機能正常患者（クレアチニン・クリアランス 80 mL/min 超）において認められた値の範囲内であった。中等度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30～50 mL/min）では、プログアニルの平均経口クリアランスが腎機能正常患者（クレアチニン・クリアランス 80 mL/min 超）に比べて約 35%低下し、アトバコンの経口クリアランスは腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者の間で変わらなかった。中等度腎機能障害患者における長期予防（2 ヶ月間）のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の使用に関するデータは存在しない。重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）では、アトバコンの Cmax 及び AUC が減少したが、プログアニル及び cycloguanil の消失半減期は AUC の増加に伴って延長したことから、反復投与では薬物の蓄積及び毒性発現に至る可能性が示唆された [「禁忌」（4.2 項）参照]。

肝機能障害：単回投与試験において、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態を、肝機能障害被験者 13 例（Child-Pugh 法で軽度であった被験者 9 例及び中等度であった被験者 4 例）と肝機能正常被験者 13 例との間で比較した。アトバコンの全身曝露率又は全身曝露量は、軽度又は中等度肝機能障害被験者と健康被験者の間で著しく変わらなかった（50%未満）。しかし、中等度肝機能障害被験者では、アトバコンの消失半減期が増加した（点推定値=1.28、90% CI=1.00～1.63）。また、軽度肝機能障害被験者では健康被験者に比べてプログアニルの AUC、Cmax 及び消失半減期が増加した（表 5）。また、中等度肝機能障害被験者では健康被験者に比べてプログアニルの AUC 及び消失半減期が増加した。軽度肝機能障害被験者では、健康被験者に比べて、プログアニルの AUC の増加に伴って cycloguanil の全身曝露量（Cmax 及び AUC）が著しく減少し、cycloguanil の消失半減期が増加した（表 5）。中等度肝機能障害被験者では、測定可能な cycloguanil 濃度がほとんど認められなかった。重度の肝機能障害を有する患者に関しては、これまでにアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠投与後のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態についての検討を行っていない。

表 5. 軽度又は中等度肝機能障害被験者と健康被験者の間で比較したプログアニル及び Cycloguanil パラメータの点推定値 (90% CI)

パラメータ	比較対象	プログアニル	Cycloguanil
AUC(0-inf) ^a	軽度：健康	1.96 (1.51, 2.54)	0.32 (0.22, 0.45)
Cmax ^a	軽度：健康	1.41 (1.16, 1.71)	0.35 (0.24, 0.50)
t1/2 ^b	軽度：健康	1.21 (0.92, 1.60)	0.86 (0.49, 1.48)
AUC(0-inf) ^a	中等度：健康	1.64 (1.14, 2.34)	ND
Cmax ^a	中等度：健康	0.97 (0.69, 1.36)	ND
t1/2 ^b	中等度：健康	1.46 (1.05, 2.05)	ND

ND=定量可能データが得られず判定不能

^a 幾何平均値の比

^b 平均差

薬物相互作用：推奨用量において、アトバコンとプログアニルの間に薬物動態学的相互作用は生じない。

アトバコンは高い蛋白結合率 (99%超) を示すが、*in vitro* において蛋白結合率の高い他の薬剤に代わって蛋白と結合することはない。

プログアニルは主に CYP2C19 により代謝される。プログアニル又は cycloguanil と、CYP2C19 の基質又は阻害剤であるその他の薬剤との間に薬物動態学的相互作用が起こる可能性については不明である。

リファンピシン/リファブチン：リファンピシン又はリファブチンの併用投与は、アトバコン濃度をそれぞれ約 50%及び 34%低下させることがわかっている。これらの相互作用の機序は不明である。

テトラサイクリン：テトラサイクリンとの併用投与において、血漿中アトバコン濃度に約 40%の低下が認められている。

メトロプロラミド：メトロプロラミドとの併用投与において、アトバコンのバイオアベイラビリティの低下が認められている。

インジナビル：アトバコン (750 mg 1 日 2 回、食後、14 日間) とインジナビル (800 mg 1 日 3 回、空腹時、14 日間) の併用投与は、定常状態のインジナビルの AUC 及び Cmax には影響を及ぼさなかったが、インジナビルの Ctrough を低下させた (23%の低下 [90% CI=8 ~35%])。

12.4 微生物学

In vitro 及び in vivo での活性：アトバコン及び cycloguanil (プログアニルの活性代謝物) は、マラリア原虫 (*Plasmodium spp*) の赤血球内期及び赤血球外期に対して活性を示す。臨床試験では、免疫患者及び非免疫患者の双方において、本合剤がアトバコン、プログアニル塩酸塩のいずれの単剤と比べても高い有効性を示すことが確認された [「臨床試験」 (14.1, 14.2 項) 参照]。

薬剤耐性：In vitro もしくは in vivo において、アトバコン又はプログアニル/cycloguanil の単剤投与に対する感受性が低下した熱帯熱マラリア原虫株が選択されうる。アトバコンとプログアニル塩酸塩の合剤は、同合剤による前治療後に出現した再発性マラリアの治療には有効でない可能性がある。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

アトバコンとプログアニルの併用投与での遺伝毒性試験は実施していない。本剤が男性及び女性の生殖能に及ぼす影響については不明である。

アトバコン：CD ラットを用いた 24 ヶ月がん原性試験では、マラリアの予防的投与中に、ヒトでの定常状態の平均血漿中濃度の約 54 倍に相当する 500 mg/kg/日までの用量で、新生物は認められなかった。CD-1 マウスを用いた 24 ヶ月試験では、マラリアの予防的投与中にヒトでの定常状態の平均血漿中濃度の 15 倍以上に相当するすべての用量 (50、100 及び 200 mg/kg/日) で、投与に関連する肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率上昇が認められた。

アトバコンは、サルモネラ菌を用いた Ames 変異原性試験、マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験及び培養ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝学的試験では、代謝による活性化の有無にかかわらず陰性を示した。In vivo マウス小核試験において遺伝毒性は認められなかった。

アトバコンは、AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの推定曝露量の約 7.3 倍の血漿中

曝露量に相当する 1,000 mg/kg/日までの用量で、雄及び雌ラットの受胎能を低下させなかった。

プログアニル：CD-1 マウス（AUC に基づくマラリア予防時のヒトでの平均血漿中曝露量の 1.5 倍に相当する 16 mg/kg/日までの用量）及び Wistar Hannover ラット（AUC に基づくマラリア予防時のヒトでの平均血漿中曝露量の 1.1 倍に相当する 20 mg/kg/日までの用量）を用いた 24 ヶ月試験において、がん原性は認められなかった。

プログアニルは、サルモネラ菌を用いた Ames 変異原性試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験では、代謝による活性化の有無にかかわらず陰性を示した。In vivo マウス小核試験において遺伝毒性は認められなかった。

プログアニルの活性代謝物である cycloguanil は、Ames 試験ではやはり陰性であったが、マウスリンパ腫細胞試験及びマウス小核試験では陽性であった。ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤である cycloguanil によるこれらの陽性作用は、フォリン酸の補給後に著しく減少、あるいは消失した。

Sprague-Dawley ラットを用いた受胎能試験では、プログアニル塩酸塩 16 mg/kg/日までの用量（AUC に基づくマラリア治療時のヒトでの平均曝露量の最大 0.04 倍に相当する用量）において有害作用は認められなかった。動物を用いたプログアニルの受胎能試験は、ヒトでの曝露量又はそれを超える用量では実施していない。

13.2 動物毒性及び／又は薬理

イヌにプログアニル塩酸塩を 12 mg/kg/日の用量（mg/m² 換算で、マラリア予防のためのヒトでの推奨 1 日用量の約 3.9 倍に相当する用量）で 6 ヶ月間投与したところ、右心房線維性血管増殖、腎盂腎炎、低細胞性骨髄、リンパ組織萎縮及び胃炎／腸炎が認められた。イヌにプログアニル塩酸塩を 4 mg/kg/日の用量（mg/m² 換算で、マラリア予防のためのヒトでの推奨 1 日用量の約 1.3 倍に相当する用量）で 6 ヶ月間投与した場合には、胆管過形成、胆嚢粘膜萎縮及び間質性肺炎が認められた。ラットにプログアニル塩酸塩を 20 mg/kg/日の用量（mg/m² 換算で、マラリア予防のためのヒトでの推奨 1 日用量の約 1.6 倍に相当する用量）で 6 ヶ月間投与した場合には、盲腸粘膜過形成及び腎尿細管好塩基球増加が認められた。イヌで心臓、肺、肝臓及び胆嚢、ラットで腎臓に認められた有害作用は、可逆性でないことが確認された。

14 臨床試験

14.1 熱帯熱マラリアの予防

マラリア流行地での 5 つの臨床試験及びマラリア流行地への非免疫旅行者を対象とした 3 つの実薬対照試験において、熱帯熱マラリア予防薬としての本剤の検討を実施した。

3 つの 10～12 週間のプラセボ対照試験は、ケニア、ザンビア及びガボンのマラリア流行地の住民を対象として実施した。被験者の平均年齢はそれぞれ、30 歳（範囲：17～55 歳）、32 歳（範囲：16～64 歳）及び 10 歳（範囲：5～16 歳）であった。無作為化症例計 669 例（うち 264 例が 5～16 歳の小児患者）のうち、103 例が熱帯熱マラリア又は治験薬との因果関係を否定できない有害事象以外の理由で試験から脱落した（これらのうちの 55%が追跡不能例、45%が治験実施計画書からの逸脱例であった）。結果を表 6 に示す。

表 6. マラリア流行地の住民を対象とした熱帯熱マラリア予防のプラセボ対照臨床試験における本剤の抗寄生虫血症効果^a

	アトバコン／プロ グアニル塩酸塩 配合錠	プラセボ
総無作為化症例数	326	343
試験中止例	57	46
寄生虫血症発症例（熱帯熱マラリア）	2	92

^a 10～12 週間の予防的投与中に寄生虫血症が発症しないこと。

別の試験において、artesunate の非盲検投与による根治治療が成功したガボン人小児患者 330 例（体重 13～40 kg、年齢 4～14 歳）を、本剤（体重に基づく用量）群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、二重盲検下で 12 週間投与を行った。血液塗抹標本を週 1 回採取し、またマラリアが疑われた場合にもその時点で採取した。本剤群の 165 例中 19 例及びプラセボ群の 165 例中 18 例が寄生虫血症以外の理由（主な理由は追跡不能）により試

験から脱落した。予防的投与下で熱帯熱マラリア原虫血症を発症した評価可能例の割合は、プラセボ群で 144 例中 31 例（22%）であったのに対し、本剤群では 150 例中 1 例（1%未満）であった。

マラリア流行地に転居した南アフリカ人被験者 175 例にアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を 1 日 1 錠予防的に投与した 10 週間試験において、飲み忘れが複数回あった 1 例が寄生虫血症を発症した。プラセボ対照群は置かなかったため、この試験におけるマラリアの発生率は不明であった。

マラリア流行地を訪れた非免疫旅行者を対象に 2 つの実薬対照試験を実施した。平均旅行期間は 18 日（範囲 2～38 日）であった。無作為割付けにより本剤又は対照薬のいずれかの投与を受けた計 1,998 例のうち、24 例において、流行地を出て 60 日後の追跡評価の前に試験が中止された。これらのうち 9 例が追跡不能による中止例、2 例が有害事象による中止例、13 例がその他の理由による中止例であった。これらの試験は有効性について比較できるほど大規模なものではなかった。また、両試験とも、熱帯熱マラリアに対する真の曝露率は不明である。結果を表 7 に示す。

表 7. 非免疫旅行者を対象とした熱帯熱マラリア予防の実薬対照臨床試験における本剤の抗寄生虫血症効果^a

	アトバコン／ プログアニル 塩酸塩配合錠	メフロキン	Chloroquine＋ プログアニル
治験薬の投与を受けた総無作為化症例数	1,004	483	511
試験中止例	14	6	4
寄生虫血症発症例（熱帯熱マラリア）	0	0	3

^a 予防的投与中に寄生虫血症が発症しないこと。

3 つ目の無作為化非盲検試験は、流行地への旅行によりマラリアに感染するリスクがある以外には健康な小児患者 221 例（体重 11 kg 以上、年齢 2～17 歳）を対象に実施した。平均旅行期間は 15 日（範囲 1～30 日）であった。本剤の予防的投与（n=110 例、体重に基づく用量）を流行地に入る 1 日ないし 2 日前に開始し、現地を出てから 7 日後まで継続した。対照群（n=111 例）には chloroquine／プログアニル（WHO ガイドラインに基づく用量）の予防的投与を行った。いずれの小児群にもマラリアは発生しなかった。しかしながら、この試験は有効性について比較できるほど大規模なものではなかった。また、この試験における熱帯熱マラリアに対する真の曝露率は不明である。

原因的予防：少数の志願者を対象とした別の試験において、アトバコン及びプログアニル塩酸塩は、それぞれに、熱帯熱マラリア原虫の肝臓期寄生に対して原因的予防活性を示した。マラリア負荷 24 時間前にアトバコン 250 mg の単回投与を受けた 6 例はマラリアの発症を予防できたが、プラセボ群では 4 例全例がマラリアを発症した。

マラリア流行地に留まり、臨床試験での予防の中止後 4 週間にわたって評価を受けることができた被験者のうち、プラセボ群の 211 例中 24 例（11.4%）及び本剤群の 328 例中 9 例（2.7%）がマラリアを発症した。新規感染と再発性感染の鑑別はできなかったが、本剤群の 1 例を除くすべての感染例が投与中止から 15 日を超えて発症した。本剤投与中止後第 8 日に発症した 1 例は、本剤による予防の失敗例であったと考えられる。

本剤による予防の中止後のある時点で熱帯熱マラリアが遅発的に発症するという可能性は排除できない。そのため、旅行から戻った後に熱性疾患が出現した場合には、マラリアの検査を実施するべきである。

14.2 合併症のない急性熱帯熱マラリア感染の治療

3 つの第 II 相臨床試験において、熱帯熱マラリア原虫に起因する合併症のない急性マラリアに対する治療としての、アトバコン単独投与、プログアニル塩酸塩単独投与及びアトバコン／プログアニル塩酸塩併用投与の比較検討を実施した。評価可能例 156 例における寄生虫学的治癒率（寄生虫血症が消失し、28 日間の追跡期間中に寄生虫血症が再発しなかった）は、アトバコン単独群で 89 例中 59 例（66%）、プログアニル塩酸塩単独群で 17 例中 1 例（6%）、アトバコン／プログアニル塩酸塩併用群で 50 例中 50 例（100%）であった。

8 つの第 III 相無作為化非盲検比較対照臨床試験において、熱帯熱マラリア原虫に起因する合併症のない急性マラリアに対する治療薬としての本剤が評価された（両投与群の組入れ数 N=1,030）。被験者の平均年齢は 27 歳で、16%が 12 歳以下の小児、74%が男性であった。

評価可能例には、第 28 日の転帰が明らかになっている患者を含めた。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 4 錠 1 日 1 回 3 日間に相当する投与を受けた評価可能例 471 例のうち、464 例が感受性を示し（寄生虫血症が消失し、28 日間の追跡期間中に寄生虫血症が再発しなかった）（表 8 参照）、7 例が RI 抵抗性を示した（寄生虫血症は消失したが、投与開始後 7 ～28 日で寄生虫血症が再発した）。これらの試験において、本剤による治療効果は、4 つの試験において認められた対照薬による治療効果と比べると同程度であった。

表 8. アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の 8 つの臨床試験において認められた熱帯熱マラリア治療薬としての寄生虫学的効果

実施国	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 ^a		対照薬		
	評価可能例数 (n)	感受性を示した患者の割合 (%) ^b	薬剤名	評価可能例数 (n)	感受性を示した患者の割合 (%) ^b
ブラジル	74	98.6%	キニーネ及びテトラサイクリン	76	100.0%
タイ	79	100.0%	メフロキン	79	86.1%
フランス ^c	21	100.0%	Halofantrine	18	100.0%
ケニア ^{c,d}	81	93.8%	Halofantrine	83	90.4%
ザンビア	80	100.0%	Pyrimethamine／sulfadoxine (P/S)	80	98.8%
ガボン ^c	63	98.4%	Amodiaquine	63	81.0%
フィリピン	54	100.0%	Chloroquine (Cq) Cq及びP/S	23 32	30.4% 87.5%
ペルー	19	100.0%	Chloroquine P/S	13 7	7.7% 100.0%

^a アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠＝アトバコン 1,000 mg とプログアニル塩酸塩 400 mg（体重 40 kg 以下の患者の場合は、体重換算でこれに相当する用量）を 1 日 1 回 3 日間。

^b 寄生虫血症が消失し、28 日間の追跡期間中に寄生虫血症が再発しなかった患者の割合。

^c 急性期治療のために入院した患者のみ。追跡調査は外来で実施した。

^d 3～12 歳の小児患者を対象とした試験。

これらの 8 つの試験を統合し、本剤の単独投与（対照群なし）を検討した他の 2 つの試験を解析に追加したところ、評価可能例 521 例における総有効率（寄生虫血症が消失し、28 日間の追跡期間中に寄生虫血症が再発しなかった）は 98.7%であった。

少数の患者を対象に、非熱帯熱マラリアの赤血球期治療における本剤の有効性を検討した。三日熱マラリア原虫に感染し、アトバコン／プログアニル塩酸塩 1,000 mg/400 mg/日の投与を 3 日間受けたタイの患者 23 例のうち、第 7 日に 21 例（91.3%）で寄生虫血症が消失していた。三日熱マラリアに対する本剤の単独投与では、寄生虫の再発が多く認められた。三日熱マラリアや卵形マラリア原虫を含むマラリア再発を予防するには、追加的な治療が必要となる。

ガボンで実施した非盲検無作為化試験において、体重 5 kg 以上 11 kg 未満の小児患者を対象として合併症のない急性熱帯熱マラリアにおける本剤の有効性を検討した。これらの患者に、アトバコン／プログアニル塩酸塩（アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠を体重に応じて 2 錠又は 3 錠 1 日 1 回）3 日間（n=100）又は amodiaquine（10 mg/kg/日）3 日間（n=100）のいずれかの投与を行った。この試験では、投与直前にアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を砕いて加糖練乳に混ぜた。十分な臨床効果（寄生虫血症が消失し、28 日間の追跡期間中に寄生虫血症が再発しなかった）が得られた評価可能な小児患者の割合は、本剤群で 95%（92 例中 87 例）、amodiaquine 群で 53%（78 例中 41 例）であった。RI 抵抗性を示した（寄生虫血症は消失したが、投与開始後 7～28 日で寄生虫血症が再発した）患者の割合は、それぞれ 3%、40%であった。本剤群では RIII 抵抗性を示した（投与下で寄生虫数が増加した）患者が 2 例報告された。Amodiaquine 群では RIII 抵抗性を示した患者は 4 例であった。

16 包装／保存及び取扱い上の注意

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、アトバコンを 250 mg とプログアニル塩酸塩を 100 mg 含有する。

- 100 錠入りチャイルドレジスタントキャップ付き容器（NDC 0173-0675-01）。
- 24 錠入りユニットドーズ容器（NDC 0173-0675-02）。

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠は、アトバコンを 62.5 mg とプログアニル塩酸塩を 25 mg 含有する。

- 100 錠入りチャイルドレジスタントキャップ付き容器（NDC 0173-0676-01）。

貯法：25°C（77°F）で保管。15～30°C（59～86°F）までの温度逸脱は可（USP 管理室温参照）。

17 患者に伝えるべき情報

患者には以下のことを指示・説明すること。

- アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、毎日同じ時刻に、食後あるいは乳性飲料を摂取後に服用する。
- 服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を再度服用する。
- 飲み忘れがあった場合はその分をできるだけ早急に服用し、その後は通常どおりのスケジュールで服用する。ただし、1 回分を完全に飲み忘れた場合には、次回服用時に 2 回分を服用しないこと。
- マラリアの予防又は治療にアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を使用した際において、まれに重篤な有害事象（肝炎、重度の皮膚反応、神経学的事象、血液学的事象等）が報告されている。
- 本剤による予防が何らかの理由により早期に中止された場合は、別の予防法について担当医に相談する。
- マラリアの予防には、体を保護する服、防虫剤及び蚊帳が重要な要素である。
- 100%効果のある化学的予防療法は存在しないため、マラリア流行地からの帰宅途中又は帰宅後に何らかの熱性疾患を来した場合は医師の診察を受け、マラリアに曝露した可能性があることを担当医に伝える。
- 妊婦では一般集団よりも熱帯熱マラリアにより死亡や重篤な合併症に至るリスクが高い。マラリア流行地に出向く予定のある妊婦は、そのような旅行のリスクと意義について担当医と話し合うこと。



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

MLR : 6PI

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Malarone 250 mg/100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Malarone tablet contains 250 mg atovaquone and 100 mg proguanil hydrochloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film coated tablet.

Round, biconvex, pink tablets engraved 'GX CM3' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Malarone is a fixed dose combination of atovaquone and proguanil hydrochloride which acts as a blood schizonticide and also has activity against hepatic schizonts of *Plasmodium falciparum*. It is indicated for:

Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria.

Treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria.

Because Malarone is effective against drug sensitive and drug resistant *P. falciparum* it is especially recommended for prophylaxis and treatment of *P. falciparum* malaria where the pathogen may be resistant to other antimalarials.

Official guidelines and local information on the prevalence of resistance to antimalarial drugs should be taken into consideration. Official guidelines will normally include WHO and public health authorities' guidelines.

4.2 Posology and method of administration

Method of administration

The daily dose should be taken with food or a milky drink (to ensure maximum absorption) at the same time each day.

If patients are unable to tolerate food, Malarone should be administered, but systemic exposure of atovaquone will be reduced. In the event of vomiting within 1 hour of dosing a repeat dose should be taken.

Posology

Prophylaxis:

Prophylaxis should

- commence 24 or 48 hours prior to entering a malaria-endemic area,
- continue during the period of the stay
- continue for 7 days after leaving the area.

In residents (semi-immune subjects) of endemic areas, the safety and effectiveness of Malarone has been established in studies of up to 12 weeks.

In non-immune subjects, the average duration of exposure in clinical studies was 27 days.

Dosage in Adults

One Malarone tablet daily.

Malarone tablets are not recommended for malaria prophylaxis in persons under 40 kg bodyweight. Malarone paediatric tablets are recommended for malaria prophylaxis in persons weighing <40 kg

Treatment

Dosage in Adults

Four Malarone tablets as a single dose for three consecutive days.

Dosage in Children

11-20 kg bodyweight.	One tablet daily for three consecutive days.
21-30 kg bodyweight.	Two tablets as a single dose for three consecutive days.
31-40 kg bodyweight.	Three tablets as a single dose for three consecutive days.
>40 kg bodyweight.	Dose as for adults.

Dosage in the Elderly

A pharmacokinetic study indicates that no dosage adjustments are needed in the elderly (See Section 5.2).

Dosage in Hepatic Impairment

A pharmacokinetic study indicates that no dosage adjustments are needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. Although no studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment, no special precautions or dosage adjustment are anticipated (See Section 5.2).

Dosage in Renal Impairment

Pharmacokinetic studies indicate that no dosage adjustments are needed in patients with mild to moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) alternatives to Malarone for treatment of acute *P. falciparum* malaria should be recommended whenever possible (See Sections 4.4 and 5.2). For prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with several renal impairments see Section 4.3.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Malarone is contraindicated for prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min).

4.4 Special warnings and precautions for use

Persons taking Malarone for prophylaxis or treatment of malaria should take a repeat dose if they vomit within 1 hour of dosing. In the event of diarrhoea, normal dosing should be continued. Absorption of atovaquone may be reduced in patients with diarrhoea or vomiting, but diarrhoea or vomiting was not associated with reduced efficacy in clinical trials of Malarone for malaria prophylaxis. However, as with other antimalarial agents, subjects with diarrhoea or vomiting should be advised to continue with malaria prevention measures by complying with personal protection measures (repellants, bednets).

In patients with acute malaria who present with diarrhoea or vomiting, alternative therapy should be considered. If Malarone is used to treat malaria in these patients, parasitaemia and the patient's clinical condition should be closely monitored.

Malarone has not been evaluated for the treatment of cerebral malaria or other severe manifestations of complicated malaria including hyperparasitaemia, pulmonary oedema or renal failure.

Occasionally, severe allergic reactions (including anaphylaxis) have been reported in patients taking Malarone. If patients experience an allergic reaction (see section 4.8) Malarone should be discontinued promptly and appropriate treatment initiated.

Malarone has been shown to have no efficacy against hypnozoites of *Plasmodium vivax* as parasite relapse occurred commonly when *P. vivax* malaria was treated with Malarone alone. Travellers with intense exposure to *P. vivax* or *P. ovale*, and those who develop malaria caused by either of these parasites, will require additional treatment with a drug that is active against hypnozoites.

In the event of recrudescence of infections due to *P. falciparum* after treatment with Malarone, or failure of chemoprophylaxis with Malarone, patients should be treated with a different blood schizonticide as such events can reflect a resistance of the parasite.

Parasitaemia should be closely monitored in patients receiving concurrent tetracycline (see section 4.5).

The concomitant administration of Malarone and efavirenz or boosted protease-inhibitors should be avoided whenever possible (see section 4.5).

The concomitant administration of Malarone and rifampicin or rifabutin is not recommended (see section 4.5).

Concurrent use of metoclopramide is not recommended. Another antiemetic treatment should be given (see section 4.5).

Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with Malarone in patients on continuous treatment with warfarin and other coumarin based anticoagulants (see section 4.5).

Atovaquone can increase the levels of etoposide and its metabolite (see section 4.5).

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) alternatives to Malarone for treatment of acute *P. falciparum* malaria should be recommended whenever possible (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

The safety and effectiveness of Malarone (atovaquone 250mg/proguanil hydrochloride 100mg tablets) has not been established for prophylaxis of malaria in patients who weigh less than 40kg, or in the treatment of malaria in paediatric patients who weigh less than 11kg.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant administration of rifampicin or rifabutin is not recommended as it is known to reduce plasma concentrations of atovaquone levels by approximately 50% and 34%, respectively (see section 4.4).

Concomitant treatment with metoclopramide has been associated with a significant decrease (about 50 %) in plasma concentrations of atovaquone (see section 4.4). Another antiemetic treatment should be given.

When given with efavirenz or boosted protease-inhibitors, atovaquone concentrations have been observed to decrease as much as 75%. This combination should be avoided whenever possible (see section 4.4)

Proguanil may potentiate the effect of warfarin and other coumarin based anticoagulants which may lead to an increase in the risk of haemorrhage. The mechanism of this potential drug interaction has not been established. Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with atovaquone-proguanil in patients on continuous treatment with oral anticoagulants. The dose of the oral anticoagulant may need to be adjusted during Malarone treatment or after its withdrawal, based on INR results.

Concomitant treatment with tetracycline has been associated with decreases in plasma concentrations of atovaquone.

The co-administration of atovaquone at doses of 45mg/kg/day in children (n=9) with acute lymphoblastic leukaemia for prophylaxis of PCP was found to increase the plasma concentrations (AUC) of etoposide and its metabolite etoposide catechol by a median of 8.6% (P=0.055) and 28.4% (P=0.031) (respectively compared to the co-administration of etoposide and sulfamethoxazole-trimethoprim). Caution should be advised in patients receiving concomitant therapy with etoposide (see section 4.4).

Proguanil is primarily metabolised by CYP2C19. However, potential pharmacokinetic interactions with other substrates, inhibitors (e.g. moclobemide, fluvoxamine) or inducers (e.g. artemisinin, carbamazepine) of CYP2C19 are unknown (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of atovaquone and proguanil hydrochloride when administered concurrently for use in human pregnancy has not been established and the potential risk is unknown.

Animal studies showed no evidence for teratogenicity of the combination. The individual components have shown no effects on parturition or pre- and post-natal development. Maternal toxicity was seen in pregnant rabbits during a teratogenicity study (see section 5.3).

The use of Malarone in pregnancy should only be considered if the expected benefit to the mother outweighs any potential risk to the foetus.

The proguanil component of Malarone acts by inhibiting parasitic dihydrofolate reductase. There are no clinical data indicating that folate supplementation diminishes drug efficacy. For women of childbearing age receiving folate supplements to prevent neural tube birth defects, such supplements should be continued while taking Malarone.

Breast-feeding

The atovaquone concentrations in milk, in a rat study, were 30% of the concurrent atovaquone concentrations in maternal plasma. It is not known whether atovaquone is excreted in human milk.

Proguanil is excreted in human milk in small quantities.

Malarone should not be taken by breast-feeding women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dizziness has been reported. Patients should be warned that if affected they should not drive, operate machinery or take part in activities where this may put themselves or others at risk.

4.8 Undesirable effects

In clinical trials of Malarone in the treatment of malaria the most commonly reported adverse reactions were abdominal pain, headache, anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea and coughing. In clinical trials of Malarone for prophylaxis of malaria, the most commonly reported adverse reactions were headache, abdominal pain and diarrhoea.

The following table provides a summary of adverse reactions that have been reported to have a suspected (at least possible) causal relationship to treatment with atovaquone-proguanil in clinical trials and spontaneous post-marketing reports. The following convention is used for the classification of frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

There are limited long term safety data in children. In particular, the long-term effects of Malarone on growth, puberty and general development have not been studied.

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not known²
Blood and lymphatic disorders		Anaemia Neutropenia ¹			Pancytopenia
Immune system disorders		Allergic reactions			Angioedema ³ Anaphylaxis (see section 4.4) Vasculitis ³
Metabolism and nutrition disorders		Hyponatraemia ¹ Anorexia	Elevated amylase levels ¹		
Psychiatric disorders		Abnormal dreams Depression	Anxiety	Hallucinations	Panic attack Crying Nightmares Psychotic disorder
Nervous system disorders	Headache	Insomnia Dizziness			Seizure
Cardiac disorders			Palpitations		Tachycardia
Gastrointestinal disorders	Nausea ¹ Vomiting Diarrhoea Abdominal pain		Stomatitis		Gastric intolerance ³ Oral ulceration ³
Hepatobiliary disorders		Elevated liver enzymes ¹			Hepatitis Cholestasis ³
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash	Hair loss Urticaria		Stevens-Johnson Syndrome Erythema multiforme Blister Skin exfoliation Photosensitivity reactions
General disorders and administration site conditions		Fever			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough			

1. Frequency taken from atovaquone label. Patients participating in clinical trials with atovaquone have received higher doses and have often had complications of advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV) disease. These events may have been seen at a lower frequency or not at all in clinical trials with atovaquone-proguanil.
2. Observed from post-marketing spontaneous reports and the frequency is therefore unknown
3. Observed with proguanil.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

There is insufficient experience to predict the consequences or suggest specific management of Malarone overdose. However, in the reported cases of atovaquone overdose, the observed effects were consistent with known undesirable effects of the drug. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimalarials, ATC Code: P01B B51

Mode of Action

The constituents of Malarone, atovaquone and proguanil hydrochloride, interfere with two different pathways involved in the biosynthesis of pyrimidines required for nucleic acid replication. The mechanism of action of atovaquone against *P. falciparum* is via inhibition of mitochondrial electron transport, at the level of the cytochrome bc₁ complex, and collapse of mitochondrial membrane potential. One mechanism of action of proguanil, via its metabolite cycloguanil, is inhibition of dihydrofolate reductase, which disrupts deoxythymidylate synthesis. Proguanil also has antimalarial activity independent of its metabolism to cycloguanil, and proguanil, but not cycloguanil, is able to potentiate the ability of atovaquone to collapse mitochondrial membrane potential in malaria parasites. This latter mechanism may explain the synergy seen when atovaquone and proguanil are used in combination.

Microbiology

Atovaquone has potent activity against *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ against *P. falciparum* 0.23-1.43 ng/mL).

Atovaquone is not cross-resistant with any other antimalarial drugs in current use. Among more than 30 *P. falciparum* isolates, *in vitro* resistance was detected against chloroquine (41% of isolates), quinine (32% of isolates), mefloquine (29% of isolates), and halofantrine (48% of isolates) but not atovaquone (0% of isolates).

The antimalarial activity of proguanil is exerted via the primary metabolite cycloguanil (*in vitro* IC₅₀ against various *P. falciparum* strains of 4-20 ng/mL; some activity of proguanil and another metabolite, 4-chlorophenylbiguanide, is seen *in vitro* at 600-3000 ng/mL).

In *in vitro* studies of *P. falciparum* the combination of atovaquone and proguanil was shown to be synergistic. This enhanced efficacy was also demonstrated in clinical studies in both immune and non-immune patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

There are no pharmacokinetic interactions between atovaquone and proguanil at the recommended dose. In clinical trials, where children have received Malarone dosed by bodyweight, trough levels of atovaquone, proguanil and cycloguanil in children are generally within the range observed in adults.

Absorption

Atovaquone is a highly lipophilic compound with low aqueous solubility. In HIV-infected patients, the absolute bioavailability of a 750 mg single dose of atovaquone tablets taken with food is 23% with an inter-subject variability of about 45%.

Dietary fat taken with atovaquone increases the rate and extent of absorption, increasing AUC 2-3 times and $C_{\max}$ 5 times over fasting. Patients are recommended to take Malarone tablets with food or a milky drink (see section 4.2).

Proguanil hydrochloride is rapidly and extensively absorbed regardless of food intake.

Distribution

Apparent volume of distribution of atovaquone and proguanil is a function of bodyweight.

Atovaquone is highly protein bound (>99%) but does not displace other highly protein bound drugs *in vitro*, indicating significant drug interactions arising from displacement are unlikely.

Following oral administration, the volume of distribution of atovaquone in adults and children is approximately 8.8 L/kg.

Proguanil is 75% protein bound. Following oral administration, the volume of distribution of proguanil in adults and children ranged from 20 to 42 L/kg.

In human plasma the binding of atovaquone and proguanil was unaffected by the presence of the other.

Biotransformation

There is no evidence that atovaquone is metabolised and there is negligible excretion of atovaquone in urine with the parent drug being predominantly (>90%) eliminated unchanged in faeces.

Proguanil hydrochloride is partially metabolised, primarily by the polymorphic cytochrome P450 isoenzyme 2C19, with less than 40% being excreted unchanged in the urine. Its metabolites, cycloguanil and 4-chlorophenylbiguanide, are also excreted in the urine.

During administration of Malarone at recommended doses proguanil metabolism status appears to have no implications for treatment or prophylaxis of malaria.

Elimination

The elimination half life of atovaquone is about 2-3 days in adults and 1-2 days in children.

The elimination half lives of proguanil and cycloguanil are about 12-15 hours in both adults and children.

Oral clearance for atovaquone and proguanil increases with increased bodyweight and is about 70% higher in an 80 kg subject relative to a 40 kg subject. The mean oral clearance in paediatric and adult patients weighing 10 to 80 kg ranged from 0.8 to 10.8 L/h for atovaquone and from 15 to 106 L/h for proguanil.

Pharmacokinetics in the elderly

There is no clinically significant change in the average rate or extent of absorption of atovaquone or proguanil between elderly and young patients. Systemic availability of cycloguanil is higher in the elderly compared to the young patients (AUC is increased by 140% and $C_{\max}$ is increased by 80%), but there is no clinically significant change in its elimination half life (see section 4.2).

Pharmacokinetics in renal impairment

In patients with mild to moderate renal impairment, oral clearance and/or AUC data for atovaquone, proguanil and cycloguanil are within the range of values observed in patients with normal renal function.

Atovaquone C_{max} and AUC are reduced by 64% and 54%, respectively, in patients with severe renal impairment.

In patients with severe renal impairment, the elimination half lives for proguanil ($t_{1/2}$ 39 h) and cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 h) are prolonged, resulting in the potential for drug accumulation with repeated dosing (see sections 4.2 and 4.4).

Pharmacokinetics in hepatic impairment

In patients with mild to moderate hepatic impairment there is no clinically significant change in exposure to atovaquone when compared to healthy patients.

In patients with mild to moderate hepatic impairment there is an 85% increase in proguanil AUC with no change in elimination half life and there is a 65-68% decrease in C_{max} and AUC for cycloguanil.

No data are available in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Repeat dose toxicity:

Findings in repeat dose toxicity studies with atovaquone-proguanil hydrochloride combination were entirely proguanil related and were observed at doses providing no significant margin of exposure in comparison with the expected clinical exposure. As proguanil has been used extensively and safely in the treatment and prophylaxis of malaria at doses similar to those used in the combination, these findings are considered of little relevance to the clinical situation.

Reproductive toxicity studies:

In rats and rabbits there was no evidence of teratogenicity for the combination. No data are available regarding the effects of the combination on fertility or pre- and post-natal development, but studies on the individual components of Malarone have shown no effects on these parameters. In a rabbit teratogenicity study using the combination, unexplained maternal toxicity was found at a systemic exposure similar to that observed in humans following clinical use.

Mutagenicity:

A wide range of mutagenicity tests have shown no evidence that atovaquone or proguanil have mutagenic activity as single agents.

Mutagenicity studies have not been performed with atovaquone in combination with proguanil.

Cycloguanil, the active metabolite of proguanil, was also negative in the Ames test, but was positive in the Mouse Lymphoma assay and the Mouse Micronucleus assay. These positive effects with cycloguanil (a dihydrofolate antagonist) were significantly reduced or abolished with folic acid supplementation.

Carcinogenicity:

Oncogenicity studies of atovaquone alone in mice showed an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas. No such findings were observed in rats and mutagenicity tests were negative. These findings appear to be due to the inherent susceptibility of mice to atovaquone and are considered of no relevance in the clinical situation.

Oncogenicity studies on proguanil alone showed no evidence of carcinogenicity in rats and mice.

Oncogenicity studies on proguanil in combination with atovaquone have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core

Poloxamer 188
Microcrystalline Cellulose
Low-substituted Hydroxypropyl Cellulose
Povidone K30
Sodium Starch Glycollate (Type A)
Magnesium Stearate

Coating

Hypromellose
Titanium Dioxide E171
Iron Oxide Red E172
Macrogol 400
Polyethylene Glycol 8000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC aluminium foil blister pack/s containing 12 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Wellcome UK Ltd, trading as GlaxoSmithKline UK.
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 10949/0258

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 October 1996.
Date of latest renewal: 18 October 2011.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

02 October 2013

1. 医薬品名

アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合フィルムコート錠

2. 組成（成分及び含有量）

1 錠中、アトバコン 250 mg とプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠

円形・両凸のピンク色の錠剤で、片面に「GX CM3」と刻印されている。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤はアトバコンとプログアニル塩酸塩の固定用量配合剤で、血液殺シズント薬として作用するほか、熱帯熱マラリア原虫の肝臓シズントに対しても活性を示す。適応は次のとおりである。

熱帯熱マラリアの予防

合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療

本剤は、薬剤感受性及び薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫に対して有効であるため、他の抗マラリア剤に耐性である可能性のある熱帯熱マラリアの予防及び治療に特に推奨される。

抗マラリア剤耐性の出現率に関する公式ガイドライン及び地域情報も考慮に入れること。公式ガイドラインには、通常、WHO 及び公衆衛生当局のガイドラインが含まれる。

4.2 用法・用量

用法

1 日量を、毎日同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。

患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。

用量

予防：

予防は次のとおり行うこと。

- マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。
- 滞在期間中も継続する。
- 現地を出てからも 7 日間継続する。

流行地の住民（半免疫被験者）については、最長 12 週間の試験において本剤の安全性及び効果が確立されている。

臨床試験における非免疫患者の平均曝露期間は 27 日間であった。

成人の用量

1 日 1 錠。

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、体重 40 kg 未満の人のマラリア予防には推奨されない。

体重 40 kg 未満の人のマラリア予防には、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合小児用錠が推奨される。

治療

成人の用量

1 回 4 錠を 3 日間続けて服用する。

小児の用量

体重 11～20 kg 1 日 1 錠を 3 日間続けて服用する。

体重 21～30 kg 1 回 2 錠を 3 日間続けて服用する。

体重 31～40 kg 1 回 3 錠を 3 日間続けて服用する。

体重 40 kg 超 成人と同じ。

高齢者の用量

薬物動態試験より、高齢者での用量調節は不要であることが示されている（5.2 項参照）。

肝機能障害患者の用量

薬物動態試験より、軽度から中等度の肝機能障害患者では用量調節は不要であることが示されている。重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていないが、特別な注意事項や用量調節は不要であると思われる（5.2 項参照）。

腎機能障害患者の用量

薬物動態試験より、軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は不要であることが示されている。重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）には、可能な限り、本剤に代わる急性熱帯熱マラリア治療薬を勧めること（4.4 項及び 5.2 項参照）。重度腎機能障害患者における熱帯熱マラリア予防については 4.3 項を参照のこと。

4.3 禁忌

6.1 項に記載されている本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症。

本剤は、重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）の熱帯熱マラリア予防には禁忌である。

4.4 警告及び使用上の注意

マラリアの予防又は治療のために本剤を使用している人は、服用後 1 時間以内に嘔吐した場合、もう 1 回分服用すること。下痢を来した場合は、引き続き通常どおり服用すること。下痢又は嘔吐を来した場合にはアトバコンの吸収量が減少する可能性があるが、本剤のマラリア予防臨床試験において下痢又は嘔吐は有効性の低下と関連していなかった。しかしながら、他の抗マラリア剤と同様、下痢又は嘔吐を来している被験者には、継続的に個人的な防御対策（防虫剤、蚊帳）をとるよう忠告すること。

下痢又は嘔吐を来している急性マラリア患者については、別の治療法を検討すること。本剤をこれらの患者のマラリア治療に使用する場合は、寄生虫血症と患者の臨床状態について慎重な観察を行うこと。

本剤は、脳マラリア又は合併症を伴うマラリアのその他の重度症状（高寄生虫血症、肺水腫又は腎不全）に対する治療薬としての評価は行われていない。

本剤を服用している患者において、時に重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）が報告されている。アレルギー反応が出現した場合は（4.8 項参照）、直ちに本剤を中止し、適切な処置を開始すること。

三日熱マラリアに対してアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の単独投与を行った場合では再発が多く認められたため、三日熱マラリアのヒプノゾイトに対する有効性は示されていない。三日熱マラリア原虫又は卵形マラリア原虫に大量に曝露した旅行者、またこれらのいずれかの原虫に起因するマラリアを発症した患者には、ヒプノゾイトに活性を示す薬剤の投与を追加で行う必要がある。

本剤による治療後あるいは化学的予防の失敗後に、熱帯熱マラリア原虫に起因する感染が再発した場合は、耐性化の可能性があるので別の血液殺シズント剤による治療を行うこと。

テトラサイクリンとの併用投与を受けている患者には、寄生虫血症について慎重な観察を行うこと（4.5 項参照）。

本剤とエファビレンツ又はブーストされたプロテアーゼ阻害剤との併用投与は可能な限り避けること（4.5 項参照）。

本剤とリファンピシン又はリファブチンとの併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

メトクロプラミドとの併用投与は推奨されない。他の制吐剤を投与すること（4.5 項参照）。

ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の継続的投与を受けている患者に、マラリアの予防又は治療に対し本剤を開始又は中止する場合には注意すること（4.5 項参照）。

アトバコンはエトポシド及びその代謝物の曝露量を増加させる可能性がある（4.5 項参照）。

重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）には、可能な限り、本剤に代わる急性熱帯熱マラリア治療薬を勧めること（4.2 項、4.3 項及び 5.2 項参照）。

アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の、体重 40 kg 未満の患者におけるマラリア予防薬として、及び体重 11 kg 未満の小児患者におけるマラリア治療薬としての安全性及び効果は確立されていない。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

アトバコンの血漿中濃度をそれぞれ約 50%及び 34%低下させることがわかっているため、リファンピシン又はリファブチンとの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。

メトクロプラミドとの併用投与では、血漿中アトバコン濃度の著しい（約 50%）低下が認められている（4.4 項参照）。他の制吐剤を投与すること。

エファビレンツ又はブーストされたプロテアーゼ阻害剤の投与により、アトバコン濃度の 75%の減少が観察されている。この組み合わせは可能な限り避けること（4.4 項参照）。

プログアニルは、ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の作用を増強するおそれがあり、出血のリスクを増加させる可能性がある。どのような機序でこのような薬物相互作用が起こりうるのかは不明である。経口抗凝固薬の継続的投与を受けている患者に、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠によるマラリアの予防又は治療を開始もしくは中止する場合は、慎重に行うこと。経口抗凝固薬の用量は、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与中又は中止後に、INR に基づき調節を要する可能性がある。

テトラサイクリンとの併用投与は、アトバコンの血漿中濃度の減少との関連性が示された。

急性リンパ芽球性白血病の小児（n=9）における PCP の予防に対しアトバコン 45 mg/kg/日を併用投与した時、エトポシド及びその代謝物であるエトポシドカテコールの血漿中濃度（AUC）の増加が認められた（エトポシドとスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用投与に比較して、それぞれ中央値として 8.6%(P=0.055)、28.4%(P=0.031)）。エトポシドと併用投与する場合は、慎重に行うこと（4.4 項参照）。

プログアニルは主に CYP2C19 によって代謝されるが、その他の CYP2C19 の基質、阻害剤（moclobemide、フルボキサミン）又は誘導剤（artemisinin、カルバマゼピン）との薬物相互作用の可能性に関しては不明である（5.2 項参照）。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦におけるアトバコンとプログアニル塩酸塩との併用投与の安全性は確立されておらず、潜在的なリスクは不明である。

動物試験において、この併用投与で催奇形性は認められなかった。いずれの成分も、出産や出生前及び出生後の発育に影響を及ぼさなかった。妊娠ウサギでは催奇形性試験において母体毒性が認められた（5.3 項参照）。

妊娠中の本剤の使用は、母体に対する有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回ると判断された場合にのみ検討すること。

本剤中のプログアニル成分は、寄生虫のジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することで作用を発揮する。それでも、葉酸の補給が薬効を減弱させるということを示す臨床データは存在しないため、出生時神経管欠損の予防のために葉酸の補給を受けている出産適齢期の女性は、本剤の服用中も葉酸の補給を継続するべきである。

授乳婦

ラットを用いた試験において、母乳中のアトバコン濃度は、同時に測定した母動物における血漿中濃度の 30%であった。アトバコンがヒト乳汁中に移行するかは不明である。

プログアニルはわずかにヒト乳汁中に移行する。

本剤は授乳婦には使用しないこと。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

浮動性めまいが報告されている。患者に、そのような作用が生じる場合には、運転や機械操作をしたり、また自分や他者を危険にさらす可能性のある活動に参加したりしないよう指示すること。

4.8 副作用

マラリア治療のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験において、特に多く報告された副作用は、腹痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢及び咳嗽であった。マラリア予防のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験において、特に多く報告された副作用は、頭痛、腹痛及び下痢であった。

下表に、臨床試験及び市販後自発報告においてアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠による治療との関連性が疑われる（少なくとも可能性がある）と報告された副作用の要約を示す。発現頻度は次のとおり分類した：very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、不明（入手可能なデータからは推定不可能）。

小児における長期の安全性データは限られている。特に本剤が成長、思春期及び発達全般に与える長期の影響は検討されていない。

器官別大分類	Very Common	Common	Uncommon	Rare	不明 ²
血液及びリンパ系障害		貧血 好中球減少症 ¹			汎血球減少症
免疫系障害		アレルギー反応			血管浮腫 ³ アナフィラキシー (4.4項参照) 血管炎 ³
代謝及び栄養障害		低ナトリウム血症 ¹ 食欲不振	アミラーゼ値上昇 ¹		
精神障害		異常な夢 うつ病	不安	幻覚	パニック発作 泣き 悪夢 精神病性障害
神経系障害	頭痛	不眠症 浮動性めまい			発作
心臓障害			動悸		頻脈
胃腸障害	悪心 ¹ 嘔吐 下痢 腹痛		口内炎		胃不耐性 ³ 口腔内潰瘍形成 ³
肝胆道系障害		肝酵素増加 ¹			肝炎 胆汁うっ滞 ³
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症 発疹	毛髪脱落 蕁麻疹		スティーブンス・ジョンソン症候群 多形紅斑 水疱 皮膚剥脱 光線過敏性反応
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽			

1. 発現頻度はアトバコンの添付文書から抜粋した。アトバコンを用いた臨床試験に参加した患者はより高用量で投与を受けており、多くの場合において進行ヒト免疫不全ウイルス（HIV）疾患の合併症を伴っていた。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験であれば、これらの事象はより低い発現頻度で認められていたか、あるいはまったく認められなかったかもしれない。
2. 市販後自発報告において認められたものであるため、発現頻度は不明である。
3. プログアニルで認められたものである。

副作用の疑いの報告

本剤の承認後において副作用の疑いについて報告することは重要である。この報告により本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、Yellow Card Scheme（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を通じて副作用の疑いのすべてを報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤の過量投与の結果を予測する、及び具体的な対処法を提案する十分な経験はない。しかし、報告されたアトバコンの過量投与の症例では、観察された作用は知られている副作用と一致していた。過量投与の場合には、患者の状態を観察し、標準的な支持療法を行うこと。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗マラリア剤、ATC コード：P01B B51

作用機序

本剤の成分であるアトバコンとプログアニル塩酸塩は、核酸の複製に必要なピリミジンの生合成に関与している2通りの経路を阻害する。アトバコンは、ミトコンドリア電子伝達をチトクローム bc1 複合体レベルで阻害し、ミトコンドリア膜電位を崩壊させることにより熱帯熱マラリア原虫に対する作用を発現する。プログアニルのひとつの作用機序は、その代謝物である cycloguanil を介して、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害し、デオキシチミジル酸の合成を阻害することである。プログアニルはさらに、cycloguanil への代謝変換とは独立した抗マラリア活性も有しており、アトバコンがマラリア原虫のミトコンドリア膜電位を崩壊させる作用を増強することができる（ただし cycloguanil にはそのような活性はない）。アトバコンとプログアニルを併用したときに認められる相乗作用は、この後者の機序によるものである。

微生物学

アトバコンはマラリア原虫 (*Plasmodium spp*) に対して強力な活性を示す (in vitro での熱帯熱マラリア原虫に対する IC50 は 0.23~1.43 ng/mL)。

アトバコンは、現在使用されている他の抗マラリア薬に交差耐性を示さない。30 を超える熱帯熱マラリア原虫分離株のうち、in vitro 耐性が検出されたのは chloroquine (分離株の 41%)、キニーネ (分離株の 32%)、メフロキン (分離株の 29%) 及び halofantrine (分離株の 48%) であるが、アトバコンに対する耐性は検出されなかった (分離株の 0%)。

プログアニルの抗マラリア活性は、その主要代謝物 cycloguanil を介して発揮される (in vitro での各種の熱帯熱マラリア原虫株に対する IC50 は 4~20 ng/mL。プログアニルともう1つの代謝物 4-chlorophenylbiguanide は、in vitro において 600~3000 ng/mL である程度の活性を示す)。

熱帯熱マラリア原虫を用いた in vitro 試験では、アトバコンとプログアニルの併用で相乗作用が認められた。このような効果の増強は、臨床試験においても、免疫患者、非免疫患者の双方に認められた。

5.2 薬物動態特性

推奨用量において、アトバコンとプログアニルの間に薬物動態学的相互作用は生じない。小児に本剤を体重に基づく用量で投与した臨床試験では、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil のトラフ濃度は、概して、成人で認められたトラフ濃度の範囲内であった。

吸収

アトバコンは高脂溶性の化合物で、水には溶けにくい。HIV 感染患者において、アトバコン錠剤 750 mg を食後に単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 23% で、被験者間変動は約 45% であった。

食事性脂肪摂取後にアトバコンを投与すると、吸収率及び吸収量が増加し、空腹時に比べて AUC が 2～3 倍、Cmax が 5 倍高くなる。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用することが望ましい（4.2 項参照）。

プログアニル塩酸塩は、食後か否かに関わらず、速やかに広範囲に吸収される。

分布

アトバコン及びプログアニルの見かけの分布容積は体重と相関する。

アトバコンは高い蛋白結合率（99%超）を示すが、*in vitro* において蛋白結合率の高い他の薬剤に代わって蛋白と結合することはないため、蛋白結合の置換によって著しい薬物相互作用が生じるとは考えにくい。

成人及び小児における経口投与後のアトバコンの分布容積は約 8.8 L/kg である。

プログアニルの蛋白結合率は 75% である。成人及び小児における経口投与後のプログアニルの分布容積は 20～42 L/kg であった。

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

生体内変換

アトバコンが代謝されることを示すエビデンスは得られておらず、アトバコンの尿中排泄量はごくわずかであり、親化合物の大部分（90%超）が未変化体として糞中に排泄される。

プログアニル塩酸塩は、主に多型チトクローム P450 の分子種 2C19 により部分的に代謝され、未変化体として尿中に排泄されるのは 40%未満である。代謝物である cycloguanil 及び 4-chlorophenylbiguanide も尿中に排泄される。

推奨用量での本剤の投与中、プログアニルの代謝状態はマラリアの治療又は予防に影響を与えないようである。

排泄

アトバコンの消失半減期は成人で約 2～3 日、小児で 1～2 日である。

プログアニル及び cycloguanil の消失半減期は、成人、小児とも、約 12～15 時間である。

アトバコン及びプログアニルの経口クリアランスは体重の増加に伴って増加し、80 kg の被験者では 40 kg の被験者に比べて約 70%高くなる。体重 10～80 kg の小児及び成人患者における平均経口クリアランスは、アトバコンで 0.8～10.8 L/h、プログアニルで 15～106 L/h であった。

高齢者における薬物動態

高齢患者と非高齢患者の間で、アトバコン又はプログアニルの平均吸収率及び吸収量に臨床的に問題となる差は生じない。Cycloguanil は、全身アベイラビリティが、高齢患者では非高

齢患者に比べて高い（AUC が 140%、Cmax が 80%増加）が、消失半減期には臨床的に問題となる差は生じない（4.2 項参照）。

腎機能障害患者における薬物動態

軽度から中等度の腎機能障害患者では、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の経口クリアランス及び／又は AUC データは、腎機能正常患者で認められた値の範囲内である。重度腎機能障害患者では、アトバコンの Cmax 及び AUC がそれぞれ 64%、54%減少する。重度腎機能障害患者では、プログアニル及び cycloguanil の消失半減期が延長するため（t1/2 がそれぞれ 39 時間、37 時間）、反復投与で薬物蓄積が生じる可能性がある（4.2 項及び 4.4 項参照）。

肝機能障害患者における薬物動態

軽度から中等度の肝機能障害患者では、アトバコンの曝露量に肝機能正常患者と比べて臨床的に問題となる変化は生じない。

軽度から中等度の肝機能障害患者では、プログアニルの AUC が 85%増加するが、消失半減期に変化は生じず、cycloguanil の Cmax 及び AUC は 65～68%減少する。

重度肝機能障害患者についてはデータが得られていない（4.2 項参照）。

5.3 前臨床安全性データ

反復投与毒性：

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を用いた反復投与毒性試験において認められた所見は、すべてプログアニルに関連するものであり、予測される臨床曝露量に比べて大幅な曝露マージンのない用量で認められた。プログアニルは、マラリアの治療及び予防において、配合剤に使用される用量と変わらない用量で広く安全に使用されているため、これらの所見は臨床的意義をほとんど持たないと考えられる。

生殖毒性試験：

ラット及びウサギにおいて、アトバコン／プログアニル塩酸塩併用で催奇形性は認められなかった。受胎能又は出生前・出生後の発育への配合剤の影響に関するデータは得られていないが、本剤の個々の成分に関する試験において、これらのパラメータへの影響は認められていない。配合剤を用いた 1 件のウサギでの催奇形性試験において、ヒトへの臨床的使用後に認められる全身曝露量と同程度の全身曝露量で、原因不明の母体毒性が認められた。

変異原性：

広範な変異原性試験において、アトバコン又はプログアニルは単独投与時に変異原性を示さなかった。

アトバコンとプログアニルの併用投与については、変異原性試験を実施していない。

プログアニルの活性代謝物である cycloguanil は、Ames 試験ではやはり陰性であったが、マウスリンパ腫細胞試験及びマウス小核試験では陽性であった。Cycloguanil（ジヒドロ葉酸拮抗物質）によるこれらの陽性作用は、フォリン酸の補給後に著しく減少、あるいは消失した。

がん原性：

マウスを用いたアトバコン単独投与のがん原性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の上昇が認められた。ラットではこのような所見は認められておらず、変異原性試験でも陰性であった。これらの所見は、マウスがアトバコンに対して先天的に高感受性であることに起因するものと思われ、臨床的意義を持たないと考えられる。

プログアニル単独投与に関するがん原性試験において、ラット及びマウスにがん原性は認められなかった。

プログアニルとアトバコンの併用投与に関するがん原性試験は実施されていない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

核

Poloxamer 188

微結晶セルロース

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

ポビドン K30

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

ステアリン酸マグネシウム

コーティング

ヒプロメロース

二酸化チタン E171

三二酸化鉄 E172

マクロゴール 400

ポリエチレングリコール 8000

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

5 年

6.4 保管上の注意

本剤の保管上の注意は特にない。

6.5 容器の種類及び内容物

PVC アルミホイルブリスターパック／12錠入り

6.6 廃棄上の特別な注意

特になし。
未使用品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Glaxo Wellcome UK Ltd, trading as GlaxoSmithKline UK.
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8. 医薬品市販承認番号

PL 10949/0258

9. 初回承認日/承認更新年月日

初回承認日：1996年10月21日
最終更新日：2011年10月18日

10. 改訂年月日

2013年10月2日

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Malarone paediatric 62.5mg/25 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Malarone paediatric tablet contains 62.5 mg atovaquone and 25 mg proguanil hydrochloride. For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Round biconvex, pink tablets engraved 'GX CG7' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Malarone paediatric tablets contain a fixed dose combination of atovaquone and proguanil hydrochloride, which acts as a blood schizontocide and also has activity against hepatic schizonts of *Plasmodium falciparum*. They are indicated for:

Prophylaxis of *P. falciparum* malaria in individuals weighing 11-40 kg.

Treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria in children weighing ≥ 5 kg and < 10 kg.

For treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria in individuals weighing 11-40 kg please refer to the Summary of Product Characteristics for Malarone tablets.

Malarone may be active against *P. falciparum* that are resistant to one or more other antimalarial agents. Therefore, Malarone may be particularly suitable for prophylaxis and treatment against *P. falciparum* infections in areas where this species is known to be commonly resistant to one or more other antimalarial agents and also for treatment of patients infected with *P. falciparum* malaria whilst in these areas.

Official guidelines and local information on the prevalence of resistance to antimalarial drugs should be taken into consideration. Official guidelines will normally include WHO and public health authorities' guidelines.

4.2 Posology and method of administration

Method of administration

The daily dose should be taken once daily with food or a milky drink (to ensure maximum absorption) at the same time each day.

If patients are unable to tolerate food Malarone paediatric tablets should be administered, but systemic exposure of atovaquone will be reduced. In the event of vomiting within 1-hour of dosing a repeat dose should be taken.

Malarone paediatric tablets should preferably be swallowed whole. If difficulties are encountered when dosing young children, the tablets may be crushed and mixed with food or a milky drink just prior to administration.

Posology

The dosage for the prophylaxis and treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria in children is based on body weight.

Prophylaxis

Dosage in individuals weighing 11-40 kg

Body Weight Range (kg)	Dosage/day		
	Atovaquone (mg)	Proguanil (mg)	No of Tablets
11-20	62.5	25	One Malarone paediatric tablet
21-30	125	50	Two Malarone paediatric tablets
31-40	187.5	75	Three Malarone paediatric tablet
>40	250	100	Subjects of >40 kg should receive ONE Malarone 250/100 mg tablet daily Refer to Malarone 250/100 mg Tablets SmPC

The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets for prophylaxis of malaria in children who weigh less than 11 kg has not been established.

Prophylaxis should

- commence 24 or 48 hours prior to entering a malaria-endemic area,
- continue during the period of the stay,
- continue for 7 days after leaving the area.

The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets have been established in studies of up to 12 weeks in residents (semi-immune) of endemic areas. (see section 5.1).

In non-immune subjects, the average duration of exposure in clinical studies was 27 days.

Treatment

Dosage in individuals weighing 5-10 kg

Body Weight Range (kg)	Dosage/day		Dosage Regimen
	Atovaquone (mg)	Proguanil (mg)	
5-8	125	50	Two Malarone paediatric tablets daily for 3 consecutive days
9-10	187.5	75	Three Malarone paediatric tablets daily for 3 consecutive days.
≥11	Refer to Malarone 250/100 mg Tablets SmPC		

The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets for the treatment of malaria in children who weigh less than 5 kg has not been established.

For individuals who weigh 11 kg or more, the first choice for the treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria is Malarone tablets (250/100 mg). Please consult the Malarone tablets SmPC for the recommended dosage for this weight range. Malarone tablets are four-times the strength of Malarone paediatric tablets.

In circumstances when sufficient Malarone tablets are not available, then Malarone paediatric tablets may be used.

Dosage in Hepatic Impairment

There are no studies in children with hepatic impairment. However, a pharmacokinetic study in adults indicates that no dosage adjustments are needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. Although no studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment, no special precautions or dosage adjustment are anticipated (see section 5.2).

Dosage in Renal Impairment

There are no studies in children with renal impairment. However, pharmacokinetic studies in adults indicate that no dosage adjustments are needed in those with mild to moderate renal impairment. Due to the lack of information regarding appropriate dosing, Malarone is contraindicated for the prophylaxis of malaria in adults and children with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min; see sections 4.3 and 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Malarone paediatric tablets are contraindicated for prophylaxis of *P. falciparum* malaria in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL.min).

4.4 Special warnings and precautions for use

Persons taking Malarone paediatric tablets for prophylaxis or treatment of malaria should take a repeat dose if they vomit within 1 hour of dosing. In the event of diarrhoea, normal dosing should be continued. Absorption of atovaquone may be reduced in individuals with diarrhoea or vomiting, but

diarrhoea or vomiting was not associated with reduced efficacy in clinical trials of Malarone for malaria prophylaxis. However, as with other antimalarial agents, subjects with diarrhoea or vomiting should be advised to continue with malaria prevention measures by complying with personal protection measures (repellants, bednets).

In patients with acute malaria who present with diarrhoea or vomiting, alternative therapy should be considered. If Malarone is used to treat malaria in these patients, parasitaemia and the patient's clinical condition should be closely monitored.

Malarone has not been evaluated for the treatment of cerebral malaria or other severe manifestations of complicated malaria including hyperparasitaemia, pulmonary oedema or renal failure.

Occasionally, severe allergic reactions (including anaphylaxis) have been reported in patients taking Malarone. If patients experience an allergic reaction (see section 4.8) Malarone should be discontinued promptly and appropriate treatment initiated.

Malarone has been shown to have no efficacy against hypnozoites of *Plasmodium vivax* as parasite relapse occurred commonly when *P. vivax* malaria was treated with Malarone alone. Travellers with intense exposure to *P. vivax* or *P. ovale*, and those who develop malaria caused by either of these parasites, will require additional treatment with a drug that is active against hypnozoites.

In the event of recrudescence of infections due to *P. falciparum* after treatment with Malarone, or failure of chemoprophylaxis with Malarone paediatric tablets, patients should be treated with a different blood schizonticide as such events can reflect a resistance of the parasite.

Parasitaemia should be closely monitored in patients receiving concurrent tetracycline (see section 4.5).

The concomitant administration of Malarone and efavirenz or boosted protease-inhibitors should be avoided whenever possible (see section 4.5)

The concomitant administration of Malarone and rifampicin or rifabutin is not recommended (see section 4.5).

Concurrent use of metoclopramide is not recommended. Another antiemetic treatment should be given (see section 4.5).

Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with Malarone in patients on continuous treatment with warfarin and other coumarin based anticoagulants (see section 4.5).

Atovaquone can increase the levels of etoposide and its metabolite (see section 4.5).

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) alternatives to Malarone for treatment of acute *P. falciparum* malaria should be recommended whenever possible (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

The safety and effectiveness of Malarone paediatric tablets for the prophylaxis of malaria in children who weigh less than 11 kg and the treatment of malaria in children who weigh less than 5 kg have not been established.

Malarone paediatric tablets are not indicated for the treatment of acute uncomplicated *P. falciparum* malaria in individuals weighing 11-40 kg. Malarone tablets (atovaquone 250mg/proguanil hydrochloride 100mg tablets) should be used in these individuals (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant administration of rifampicin or rifabutin is not recommended as it is known to reduce plasma concentrations of atovaquone levels by approximately 50% and 34%, respectively (see section 4.4).

Concomitant treatment with metoclopramide has been associated with a significant decrease (about 50 %) in plasma concentrations of atovaquone (see section 4.4). Another antiemetic treatment should be given.

Although some children have received concomitant Malarone and metoclopramide in clinical trials without any evidence of decreased protection against malaria, the possibility of a clinically significant drug interaction cannot be ruled out.

When given with efavirenz or boosted protease-inhibitors, atovaquone concentrations have been observed to decrease as much as 75%. This combination should be avoided whenever possible (see section 4.4).

Proguanil may potentiate the anticoagulant effect of warfarin and other coumarin based anticoagulants which may lead to an increase in the risk of haemorrhage. The mechanism of this potential drug interaction has not been established. Caution is advised when initiating or withdrawing malaria prophylaxis or treatment with atovaquone-proguanil in patients on continuous treatment with oral anticoagulants. The dose of the oral anticoagulant may need to be adjusted during atovaquone-proguanil treatment or after its withdrawal, based on INR results.

Concomitant treatment with tetracycline has been associated with decreases in plasma concentrations of atovaquone.

The co-administration of atovaquone at doses of 45mg/kg/day in children (n=9) with acute lymphoblastic leukaemia for prophylaxis of PCP was found to increase the plasma concentrations (AUC) of etoposide and its metabolite etoposide catechol by a median of 8.6% (P=0.055) and 28.4% (P=0.031) (respectively compared to the co-administration of etoposide and sulfamethoxazole-trimethoprim). Caution should be advised in patients receiving concomitant therapy with etoposide (see section 4.4).

Proguanil is primarily metabolised by CYP2C19. However, potential pharmacokinetic interactions with other substrates, inhibitors (e.g. moclobemide, fluvoxamine) or inducers (e.g. artemisinin, carbamazepine) of CYP2C19 are unknown (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The safety of atovaquone and proguanil hydrochloride when administered concurrently for use in human pregnancy has not been established and the potential risk is unknown.

Animal studies showed no evidence for teratogenicity of the combination.

The individual components have shown no effects on parturition or pre- and post-natal development. Maternal toxicity was seen in pregnant rabbits during a teratogenicity study (see section 5.3).

The use of Malarone paediatric tablets in pregnancy should only be considered if the expected benefit to the mother outweighs any potential risk to the foetus.

Proguanil acts by inhibiting parasitic dihydrofolate reductase. There are no clinical data indicating that folate supplementation diminishes drug efficacy. For women of childbearing age receiving folate

supplements to prevent neural tube birth defects, such supplements should be continued while taking Malarone paediatric tablets.

Breast-feeding

The atovaquone concentrations in milk, in a rat study, were 30% of the concurrent atovaquone concentrations in maternal plasma. It is not known whether atovaquone is excreted in human milk.

Proguanil is excreted in human milk in small quantities.

Malarone paediatric tablets should not be taken by breast-feeding women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dizziness has been reported. Patients should be warned that if affected they should not drive, operate machinery or take part in activities where this may put themselves or others at risk.

4.8 Undesirable effects

In clinical trials of Malarone paediatric tablets for prophylaxis of malaria, 357 children or adolescents 11 to ≤40 kg body weight received Malarone paediatric tablets. Most of these were residents of endemic areas and took Malarone paediatric tablets for about 12 weeks. The rest were travelling to endemic areas, and most took Malarone paediatric tablets for 2-4 weeks.

Open label clinical studies investigating the treatment of children weighing between ≥5 kg and <11 kg have indicated that the safety profile is similar to that in children weighing between 11 kg and 40 kg, and adults.

There are limited long term safety data in children. In particular, the long-term effects of Malarone on growth, puberty and general development have not been studied.

In clinical trials of Malarone for treatment of malaria, the most commonly reported adverse reactions were abdominal pain, headache, anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea and coughing.

In clinical trials of Malarone for prophylaxis of malaria, the most commonly reported adverse reactions were headache, abdominal pain and diarrhoea.

The following table provides a summary of adverse reactions that have been reported to have a suspected (at least possible) causal relationship to treatment with atovaquone-proguanil in clinical trials and spontaneous post-marketing reports. The following convention is used for the classification of frequency: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Not known²
Blood and lymphatic disorders		Anaemia Neutropenia ¹			Pancytopenia
Immune system disorders		Allergic reactions			Angioedema ³ Anaphylaxis (see section 4.4) Vasculitis ³
Metabolism and nutrition disorders		Hyponatraemia ¹ Anorexia	Elevated amylase levels ¹		

Psychiatric disorders		Abnormal dreams Depression	Anxiety	Hallucinations	Panic attack Crying Nightmares Psychotic disorder
Nervous system disorders	Headache	Insomnia Dizziness			Seizure
Cardiac disorders			Palpitations		Tachycardia
Gastrointestinal disorders	Nausea ¹ Vomiting Diarrhoea Abdominal pain		Stomatitis		Gastric intolerance ³ Oral ulceration ³
Hepatobiliary disorders		Elevated liver enzymes ¹			Hepatitis Cholestasis ³
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash	Hair loss Urticaria		Stevens-Johnson syndrome Erythema multiforme Blister Skin exfoliation Photosensitivity reactions
General disorders and administration site conditions		Fever			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough			

1. Frequency taken from atovaquone label. Patients participating in clinical trials with atovaquone have received higher doses and have often had complications of advance Human Immunodeficiency Virus (HIV) disease. These events may have been seen at a lower frequency or not at all in clinical trials with atovaquone-proguanil.
2. Observed from post-marketing spontaneous reports and the frequency is therefore unknown
3. Observed with proguanil.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

There is insufficient experience to predict the consequences or suggest specific management of Malarone overdose. However, in the reported cases of atovaquone overdose, the observed effects were consistent with known undesirable effects of the drug. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimalarials, ATC code: P01B B51

Mode of Action

The constituents of Malarone paediatric tablets, atovaquone and proguanil hydrochloride, interfere with two different pathways involved in the biosynthesis of pyrimidines required for nucleic acid replication. The mechanism of action of atovaquone against *P. falciparum* is via inhibition of mitochondrial electron transport, at the level of the cytochrome bc₁ complex, and collapse of mitochondrial membrane potential. One mechanism of action of proguanil, via its metabolite cycloguanil, is inhibition of dihydrofolate reductase, which disrupts deoxythymidylate synthesis. Proguanil also has antimalarial activity independent of its metabolism to cycloguanil. Proguanil, but not cycloguanil, is able to potentiate the ability of atovaquone to collapse mitochondrial membrane potential in malaria parasites. This latter mechanism may contribute to the antimalarial synergy seen when atovaquone and proguanil are used in combination.

Microbiology

Atovaquone has activity against *Plasmodium* spp (*in vitro* IC₅₀ against *P. falciparum* 0.23-1.43 ng/mL).

Cross-resistance between atovaquone and antimalarial agents of other drug classes was not detected among more than 30 *P. falciparum* isolates that demonstrated resistance *in vitro* to one or more of chloroquine (41% of isolates), quinine (32% of isolates), mefloquine (29% of isolates), and halofantrine (48% of isolates).

The IC₅₀ of the primary metabolite of proguanil-cycloguanil against various *P. falciparum* strains was 4-20 ng/mL; some activity of proguanil and another metabolite, 4-chlorophenylbiguanide, is seen *in vitro* at 600-3000 ng/mL).

The combination of atovaquone and proguanil was shown to be synergistic against *P. falciparum in vitro*. The combination was more effective than either drug alone in clinical studies of the treatment of malaria in both immune and non-immune patients.

Clinical Efficacy

Prophylaxis

The efficacy in non-immune paediatric travellers has not been directly established, but may be assumed through extrapolation by the results on safety and efficacy in studies of up to 12 weeks in paediatric residents (semi-immune) of endemic areas, and from results of safety and efficacy in both semi-immune and non-immune adults.

Data in the paediatric population are available from two trials that primarily evaluated the safety of Malarone paediatric tablets in (non-immune) travellers to endemic areas. In these trials, a total of 93 travellers weighing <40 kg were given Malarone and 93 received another prophylactic antimalarial regimen (81 chloroquine/proguanil and 12 mefloquine). The majority of travellers went to Africa and the mean duration of stay was between 2-3 weeks. There were no cases of malaria recorded in any subjects who took part in these studies.

Treatment

An open-label, randomised, parallel-group trial was undertaken in Gabon in 200 children weighing ≥5 kg and <11 kg with confirmed, uncomplicated *P. falciparum* malaria. Treatment was with Malarone paediatric tablets or amodiaquine suspension. In the intent-to-treat population, the 28-day

cure rate was 87% in the Malarone group (87/100 subjects). In the per-protocol population, the 28-day cure rate was 95% in the Malarone group (87/92 subjects). The parasitological cure rates for the Malarone group were 88% and 95% for the ITT and PP populations, respectively.

5.2 Pharmacokinetic properties

There are no pharmacokinetic interactions between atovaquone and proguanil at the recommended doses.

In prophylaxis clinical trials where children have received Malarone dosed by bodyweight, trough levels of atovaquone, proguanil and cycloguanil in children are generally within the range observed in adults (see following table).

Trough Plasma Concentrations [Mean $\pm$ SD, (range)] of Atovaquone, Proguanil and Cycloguanil during Prophylaxis with Malarone in Children* and Adults

Atovaquone:Proguanil HCl Daily Dose [Weight Category]	62.5 mg:25 mg [11-20 kg]	125 mg:50 mg [21-30 kg]	187.5 mg:75 mg [31-40 kg]	250mg:100 mg Adult (>40 kg)
Atovaquone (μ g/mL) <i>No. Subjects</i>	2.2 $\pm$ 1.1 (0.2-5.8) <i>n</i> =87	3.2 $\pm$ 1.8 (0.2-10.9) <i>n</i> =88	4.1 $\pm$ 1.8 (0.7-8.8) <i>n</i> =76	2.1 $\pm$ 1.2 (0.1-5.7) <i>n</i> =100
Proguanil (ng/mL) <i>No. Subjects</i>	12.3 $\pm$ 14.4 (<5.0-14.3) <i>n</i> =72	18.8 $\pm$ 11.2 (<5.0-87.0) <i>n</i> =83	26.8 $\pm$ 17.1 (5.1-55.9) <i>n</i> =75	26.8 $\pm$ 14.0 (5.2-73.2) <i>n</i> =95
Cycloguanil (ng/mL) <i>No. Subjects</i>	7.7 $\pm$ 7.2 (<5.0-43.5) <i>n</i> =58	8.1 $\pm$ 6.3 (<5.0-44.1) <i>n</i> =69	8.7 $\pm$ 7.3 (6.4-17.0) <i>n</i> =66	10.9 $\pm$ 5.6 (5.0-37.8) <i>n</i> =95

* Pooled data from two studies

Absorption

Atovaquone is a highly lipophilic compound with low aqueous solubility. Although there are no atovaquone bioavailability data in healthy subjects, in HIV-infected patients the absolute bioavailability of a 750 mg single dose of atovaquone tablets taken with food is 21% (90% CI: 17% - 27%).

Dietary fat taken with atovaquone increases the rate and extent of absorption, increasing AUC 2-3 times and C_{max} 5 times over fasting. Patients are recommended to take Malarone paediatric tablets with food or a milky drink (see section 4.2).

Proguanil hydrochloride is rapidly and extensively absorbed regardless of food intake.

Distribution

Apparent volume of distribution of atovaquone and proguanil is a function of bodyweight.

Atovaquone is highly protein bound (>99%) but does not displace other highly protein bound drugs *in vitro*, indicating significant drug interactions arising from displacement are unlikely.

Following oral administration, the volume of distribution of atovaquone and proguanil is approximately 8.8 L/kg.

Proguanil is 75% protein bound. Following oral administration, the volume of distribution of proguanil in adults and children (>5 kg) ranged from 20 to 79 L/kg.

In human plasma the binding of atovaquone and proguanil was unaffected by the presence of the other.

Biotransformation

There is no evidence that atovaquone is metabolised, and there is negligible excretion of atovaquone in urine with the parent drug being predominantly (>90%) eliminated unchanged in faeces.

Proguanil hydrochloride is partially metabolised, primarily by the polymorphic cytochrome P450 isoenzyme 2C19, with less than 40% being excreted unchanged in the urine. Its metabolites, cycloguanil and 4-chlorophenylbiguanide, are also excreted in the urine.

During administration of Malarone at recommended doses proguanil metabolism status appears to have no implications for treatment or prophylaxis of malaria.

Elimination

The elimination half life of atovaquone is 1-2 days in children.

The elimination half lives of proguanil and cycloguanil are each about 12-15 hours in children.

Oral clearance for atovaquone and proguanil increases with increased body weight and is about 70% higher in a 40 kg subject relative to a 20 kg subject. The mean oral clearance in paediatric and adult patients weighing 5 to 40 kg ranged from 0.5 to 6.3 L/h for atovaquone and from 8.7 to 64 L/h for proguanil.

Pharmacokinetics in renal impairment

There are no studies in children with renal impairment.

In adult patients with mild to moderate renal impairment, oral clearance and/or AUC data for atovaquone, proguanil and cycloguanil are within the range of values observed in patients with normal renal function.

Atovaquone C_{max} and AUC are reduced by 64% and 54%, respectively, in adult patients with severe renal impairment (<30 mL/min/1.73 m²).

In adult patients with severe renal impairment, the elimination half lives for proguanil ($t_{1/2}$ 39 hours) and cycloguanil ($t_{1/2}$ 37 hours) are prolonged, resulting in the potential for drug accumulation with repeated dosing (see sections 4.2 and 4.4).

Pharmacokinetics in hepatic impairment

There are no studies in children with hepatic impairment.

In adult patients with mild to moderate hepatic impairment, there is no clinically significant change in exposure to atovaquone when compared to healthy patients.

In adult patients with mild to moderate hepatic impairment there is an 85% increase in proguanil AUC, with no change in elimination half life, and there is a 65-68% decrease in C_{max} and AUC for cycloguanil.

No data are available in adult patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Repeat dose toxicity:

Findings in repeat dose toxicity studies with atovaquone-proguanil hydrochloride combination were entirely proguanil-related and were observed at doses providing no significant margin of exposure in comparison with the expected clinical exposure. However, as proguanil has been used extensively and safely in the treatment and prophylaxis of malaria at doses similar to those used in the combination, these findings are considered of little relevance to the clinical situation.

Reproductive toxicity studies:

In rats and rabbits there was no evidence of teratogenicity for the combination. No data are available regarding the effects of the combination on fertility or pre- and post-natal development, but studies on the individual components of Malarone paediatric tablets have shown no effects on these parameters. In a rabbit teratogenicity study using the combination, unexplained maternal toxicity was found at a systemic exposure similar to that observed in humans following clinical use.

Mutagenicity:

A wide range of mutagenicity tests have shown no evidence that atovaquone or proguanil have mutagenic activity as single agents.

Mutagenicity studies have not been performed with atovaquone in combination with proguanil.

Cycloguanil, the active metabolite of proguanil, was also negative in the Ames test, but was positive in the Mouse Lymphoma assay and the Mouse Micronucleus assay. These positive effects with cycloguanil (a dihydrofolate antagonist) were significantly reduced or abolished with folinic acid supplementation.

Carcinogenicity:

Oncogenicity studies of atovaquone alone in mice showed an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas. No such findings were observed in rats and mutagenicity tests were negative. These findings appear to be due to the inherent susceptibility of mice to atovaquone and are considered of no relevance in the clinical situation.

Oncogenicity studies on proguanil alone showed no evidence of carcinogenicity in rats and mice.

Oncogenicity studies on proguanil in combination with atovaquone have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core

Poloxamer 188
Microcrystalline Cellulose
Low-substituted Hydroxypropyl Cellulose
Povidone K30
Sodium Starch Glycollate (Type A)
Magnesium Stearate

Coating

Hypromellose

Titanium Dioxide E171
Iron Oxide Red E172
Macrogol 400
Polyethylene Glycol 8000

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC aluminium foil blister pack containing 12 tablets.

6.6 Special precautions for disposal <and other handling>

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Wellcome UK Ltd. Trading as GlaxoSmithKline UK,
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 10949/0363

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 July 2002

Date of latest renewal: 13 July 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

18th October 2013

1. 医薬品名

アトバコン 62.5 mg／プログアニル塩酸塩 25 mg 配合小児用フィルムコート錠

2. 組成（成分及び含有量）

1 錠中、アトバコン 62.5 mg とプログアニル塩酸塩 25 mg を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠

円形・両凸のピンク色の錠剤で、片面に「GX CG7」と刻印されている。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤はアトバコンとプログアニル塩酸塩の固定用量配合剤で、血液殺シズント薬として作用するほか、熱帯熱マラリア原虫の肝臓シズントに対しても活性を示す。適応は次のとおりである。

体重 11～40 kg の人における熱帯熱マラリアの予防

体重 5 kg 以上、10 kg 未満の小児における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療

体重 11～40 kg の人における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療（アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合フィルムコート錠に関する製品概要参照）

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は 1 種類以上の他の抗マラリア剤に耐性を示す熱帯熱マラリア原虫に対しても有効であると考えられる。したがって、本剤は、熱帯熱マラリア原虫が 1 種類以上の他の抗マラリア剤に対して通常、耐性を示すといわれている地域における熱帯熱マラリア感染症の予防及び治療に特に適しており、さらにこれらの地域における熱帯熱マラリア感染患者の治療にも適している。

抗マラリア剤耐性の出現率に関する公式ガイドライン及び地域情報も考慮に入れること。公式ガイドラインには、通常、WHO 及び公衆衛生当局のガイドラインが含まれる。

4.2 用法・用量

用法

1 日量を、毎日 1 回同じ時刻に、食後、あるいは乳性飲料を摂取後（最大限の吸収を確保するため）に服用する。

患者が食事を摂ることができない場合、本剤の投与は行うべきであるが、アトバコンの全身曝露量が減少する。服用後 1 時間以内に嘔吐した場合は、もう 1 回分服用すること。

本剤は好ましくは、そのまま丸ごと服用する。幼児に服用させるのが難しい場合は、本錠剤を服用直前に砕き、食べ物又は乳性飲料に混ぜてもよい。

用量

小児における合併症のない急性熱帯熱マラリアの予防及び治療のための用量は体重を基準に設定する。

予防

体重 11～40 kg の人の用量

体重の範囲 (kg)	1 日量		
	アトバコン (mg)	プログアニル (mg)	錠剤数
11～20	62.5	25	小児用 1 錠
21～30	125	50	小児用 2 錠
31～40	187.5	75	小児用 3 錠
>40	250	100	体重 40 kg 超の人はアトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を 1 日 1 錠服用する こと。 アトバコン 250 mg／プログアニル 塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参 照。

体重 11 kg 未満の小児については、マラリアの予防における本剤の安全性及び効果は確立されていない。

予防は次のとおり行うこと。

- マラリア流行地に入る 24 時間ないし 48 時間前に開始する。
- 滞在期間中も継続する。
- 現地を出てからも 7 日間継続する。

流行地の住民（半免疫状態の者）については、最長 12 週間の試験において本剤の安全性及び効果が確立されている（5.1 項参照）。

臨床試験における非免疫患者の平均曝露期間は 27 日間であった。

治療

体重 5～10 kg の小児の用量

体重の範囲 (kg)	1 日量		用法・用量
	アトバコン (mg)	プログアニル (mg)	
5～8	125	50	1 日 2 錠を 3 日間続けて服用する。
9～10	187.5	75	1 日 3 錠を 3 日間続けて服用する。
11～	アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の製品概要参 照。		

体重 5 kg 未満の小児については、マラリアの治療における本剤の安全性及び効果は確立されていない。

体重 11 kg 以上の人については、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療の第一選択薬はアトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠である。この体重範囲における推奨用量についてはアトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠に関する製品情報を参照されたい。アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠の成分含有量は本小児用錠剤の 4 倍である。

十分量のアトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を入手できない状況下では、本小児用錠剤を使用してもよい。

肝機能障害患者の用量

肝機能障害を有する小児を対象とした試験は実施されていない。しかし、成人を対象とした薬物動態試験より、軽度から中等度の肝機能障害患者では用量調節は不要であることが示されている。重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていないが、特別な注意事項や用量調節は不要であると思われる（5.2 項参照）。

腎機能障害患者の用量

腎機能障害を有する小児を対象とした試験は実施されていない。しかし、成人を対象とした薬物動態試験より、軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は不要であることが示されている。適切な用量に関する情報が不足しているため、小児用を含むアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、重度腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）を有する成人及び小児のマラリア予防には禁忌である（4.3 項及び 5.2 項参照）。

4.3 禁忌

6.1 項に記載されている小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の有効成分又は添加物に対する過敏症。

本剤は、重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）の熱帯熱マラリア予防には禁忌である（4.3 項及び 5.2 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

マラリアの予防又は治療のために本剤を使用している人は、服用後 1 時間以内に嘔吐した場合、もう 1 回分服用すること。下痢を来した場合は、引き続き通常どおり服用すること。下痢又は嘔吐を来した場合にはアトバコンの吸収量が減少する可能性があるが、本剤のマラリア予防臨床試験において下痢又は嘔吐は有効性の低下と関連していなかった。しかしながら、他の抗マラリア剤と同様、下痢又は嘔吐を来している被験者には、継続的に個人的な防御対策（防虫剤、蚊帳）をとるよう忠告すること。

下痢又は嘔吐を来している急性マラリア患者については、別の治療法を検討すること。本剤をこれらの患者のマラリア治療に使用する場合は、寄生虫血症と患者の臨床状態について慎重な観察を行うこと。

本剤は、脳マラリア又は合併症を伴うマラリアのその他の重度症状（高寄生虫血症、肺水腫又は腎不全）に対する治療薬としての評価は行われていない。

本剤を服用している患者において、時に重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）が報告されている。アレルギー反応が出現した場合は（4.8 項参照）、直ちに本剤を中止し、適切な処置を開始すること。

三日熱マラリアに対してアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の単独投与を行った場合では再発が多く認められたため、三日熱マラリアのヒプノゾイトに対する有効性は示されていない。三日熱マラリア原虫又は卵形マラリア原虫に大量に曝露した旅行者、またこれらのいずれかの原虫に起因するマラリアを発症した患者には、ヒプノゾイトに活性を示す薬剤の投与を追加で行う必要がある。

本剤による治療後あるいは化学的予防の失敗後に、熱帯熱マラリア原虫に起因する感染が再発した場合は、耐性化の可能性があるため別の血液殺シズント剤による治療を行うこと。

テトラサイクリンとの併用投与を受けている患者には、寄生虫血症について慎重な観察を行うこと（4.5 項参照）。

本剤とエファビレンツ又はブーストされたプロテアーゼ阻害剤との併用投与は可能な限り避けること（4.5 項参照）。

本剤とリファンピシン又はリファブチンとの併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

メトクロプラミドとの併用投与は推奨されない。他の制吐剤を投与すること（4.5 項参照）。

ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の継続的投与を受けている患者に、マラリアの予防又は治療に対し本剤を開始又は中止する場合には注意すること（4.5 項参照）。

アトバコンはエトポシド及びその代謝物の曝露量を増加させる可能性がある（4.5 項参照）。

重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min 未満）には、可能な限り、本剤に代わる急性熱帯熱マラリア治療薬を勧めること（4.2 項、4.3 項及び 5.2 項参照）。

小児用アトバコン 62.5 mg／プログアニル塩酸塩 25 mg 配合錠の、体重 11 kg 未満の小児におけるマラリア予防薬として、及び体重 5 kg 未満の小児患者におけるマラリア治療薬としての安全性及び効果は確立されていない。

小児用アトバコン 62.5 mg／プログアニル塩酸塩 25 mg 配合錠は、体重 11～40 kg の人における合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療には適用されない。このような人にはアトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg 配合錠を使用すること（4.2 項参照）。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

アトバコンの血漿中濃度をそれぞれ約 50%及び 34%低下させることがわかっているため、リファンピシン又はリファブチンとの併用投与は推奨されない（4.4 項参照）。

メトクロプラミドとの併用投与では、血漿中アトバコン濃度の著しい（約 50%）低下が認められている（4.4 項参照）。他の制吐剤を投与すること。

臨床試験で一部の小児にメトクロプラミドとの併用投与が行われ、予防効果の低下を示す所見は認められなかったが、臨床的に重要な薬物相互作用の可能性は否定できない。

エファビレンツ又はブーストされたプロテアーゼ阻害剤の投与により、アトバコン濃度の 75%の減少が観察されている。この組み合わせは可能な限り避けること（4.4 項参照）。

プログアニルは、ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬の作用を増強するおそれがあり、出血のリスクを増加させる可能性がある。どのような機序でこのような薬物相互作用が起こりうるのかは不明である。経口抗凝固薬の継続的投与を受けている患者に、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠によるマラリアの予防又は治療を開始もしくは中止する場合は、慎重に行うこと。経口抗凝固薬の用量は、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の投与中又は中止後に、INR に基づき調節を要する可能性がある。

テトラサイクリンとの併用投与は、アトバコンの血漿中濃度の減少との関連性が示された。

急性リンパ芽球性白血病の小児 (n=9) における PCP の予防に対しアトバコン 45 mg/kg/日を併用投与した時、エトポシド及びその代謝物であるエトポシドカテコールの血漿中濃度 (AUC) の増加が認められた (エトポシドとスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用投与と比較して、それぞれ中央値として 8.6%(P=0.055)、28.4%(P=0.031))。エトポシドと併用投与する場合は、慎重に行うこと (4.4 項参照)。

プログアニルは主に CYP2C19 によって代謝されるが、その他の CYP2C19 の基質、阻害剤 (moclobemide、フルボキサミン) 又は誘導剤 (artemisinin、カルバマゼピン) との薬物相互作用の可能性に関しては不明である (5.2 項参照)。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦におけるアトバコンとプログアニル塩酸塩との併用投与の安全性は確立されておらず、潜在的なリスクは不明である。

動物試験において、この併用投与で催奇形性は認められなかった。

いずれの成分も、出産や出生前及び出生後の発育に影響を及ぼさなかった。妊娠ウサギでは催奇形性試験において母体毒性が認められた (5.3 項参照)。

妊娠中の小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の使用は、母体に対する有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回ると判断された場合にのみ検討すること。

プログアニルは、寄生虫のジヒドロ葉酸還元酵素を阻害することで作用を発揮する。それでも、葉酸の補給が薬効を減弱させるということを示す臨床データは存在しないため、出生時神経管欠損の予防のために葉酸の補給を受けている出産適齢期の女性は、本剤の服用中も葉酸の補給を継続するべきである。

授乳婦

ラットを用いた試験において、母乳中のアトバコン濃度は、同時に測定した母動物における血漿中濃度の 30%であった。アトバコンがヒト乳汁中に移行するかは不明である。

プログアニルはわずかにヒト乳汁中に移行する。

本剤は授乳婦には使用しないこと。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

浮動性めまいが報告されている。患者に、そのような作用が生じる場合には、運転や機械操作をしたり、また自分や他者を危険にさらす可能性のある活動に参加したりしないよう指示すること。

4.8 副作用

マラリア予防のための小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験において、体重 11 kg 以上、40 kg 以下の小児又は青年 357 例が本剤の投与を受けた。これらの被験者の大半は流行地の住民であり、本剤の服用期間は約 12 週間であった。その他の被験者は流行地への旅行者であり、本剤の服用期間はほとんどが 2～4 週間であった。

体重 5 kg 以上、11 kg 未満の小児患者の治療を検討する非盲検臨床試験において、本剤の安全性プロファイルは体重 11 kg～40 kg の小児及び成人における安全性プロファイルとほぼ同様であることが示された。

小児における長期安全性データは限られている。特に本剤が成長、思春期及び発達全般に与える長期の影響は検討されていない。

マラリア治療のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験において、特に多く報告された副作用は、腹痛、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢及び咳嗽であった。

マラリア予防のためのアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験において、特に多く報告された副作用は、頭痛、腹痛及び下痢であった。

下表に、臨床試験及び市販後自発報告においてアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠による治療との関連性が疑われる（少なくとも可能性がある）と報告された副作用の要約を示す。発現頻度は次のとおり分類した：very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、不明（入手可能なデータからは推定不可能）。

器官別大分類	Very Common	Common	Uncommon	Rare	不明 ²
血液及びリンパ系障害		貧血 好中球減少症 ¹			汎血球減少症
免疫系障害		アレルギー反応			血管浮腫 ³ アナフィラキシー（4.4 項参照） 血管炎 ³
代謝及び栄養障害		低ナトリウム血症 ¹ 食欲不振	アミラーゼ値上昇 ¹		
精神障害		異常な夢 うつ病	不安	幻覚	パニック発作 泣き 悪夢 精神病性障害
神経系障害	頭痛	不眠症 浮動性めまい			発作
心臓障害			動悸		頻脈
胃腸障害	悪心 ¹ 嘔吐 下痢 腹痛		口内炎		胃不耐性 ³ 口腔内潰瘍形成 ³
肝胆道系障害		肝酵素増加 ¹			肝炎 胆汁うっ滞 ³
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症 発疹	毛髪脱落 蕁麻疹		スティーブンス・ジョンソン症候群 多形紅斑 水疱 皮膚剥脱

					光線過敏性反応
一般・全身障害 及び投与部位の 状態		発熱			
呼吸器、胸郭及 び縦隔障害		咳嗽			

1. 発現頻度はアトバコンの添付文書から抜粋した。アトバコンを用いた臨床試験に参加した患者はより高用量で投与を受けており、多くの場合において進行ヒト免疫不全ウイルス（HIV）疾患の合併症を伴っていた。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の臨床試験であれば、これらの事象はより低い発現頻度で認められていたか、あるいはまったく認められなかったかもしれない。
2. 市販後自発報告において認められたものであるため、発現頻度は不明である。
3. プログアニルで認められたものである。

副作用の疑いの報告

本剤の承認後において副作用の疑いについて報告することは重要である。この報告により本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、Yellow Card Scheme (www.mhra.gov.uk/yellowcard) を通じて副作用の疑いのすべてを報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤の過量投与の結果を予測する、及び具体的な対処法を提案する十分な経験はない。しかし、報告されたアトバコンの過量投与の症例では、観察された作用は知られている副作用と一致していた。過量投与の場合には、患者の状態を観察し、標準的な支持療法を行うこと。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗マラリア剤、ATC コード：P01B B51

作用機序

小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の成分であるアトバコンとプログアニル塩酸塩は、核酸の複製に必要なピリミジンの生合成に関与している 2 通りの経路を阻害する。アトバコンは、ミトコンドリア電子伝達をチトクローム bc1 複合体レベルで阻害し、ミトコンドリア膜電位を崩壊させることにより熱帯熱マラリア原虫に対する作用を発現する。プログアニルのひとつの作用機序は、その代謝物である cycloguanil を介して、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害し、デオキシチミジル酸の合成を阻害することである。プログアニルはさらに、cycloguanil への代謝変換とは独立した抗マラリア活性も有している。したがって、プログアニルはアトバコンがマラリア原虫のミトコンドリア膜電位を崩壊させる作用を増強することができる（ただし cycloguanil にはそのような活性はない）。アトバコンとプログアニルを併用したときに認められる抗マラリア相乗作用は、この後者の機序によるものである。

微生物学

アトバコンはマラリア原虫（*Plasmodium* spp）に対して活性を示す（in vitro での熱帯熱マラリア原虫に対する IC50 は 0.23～1.43 ng/mL）。

30 株を超える熱帯熱マラリア原虫分離株のうち、chloroquine、キニーネ、メフロキン及び halofantrine に対する in vitro での耐性がそれぞれ分離株の 41%、32%、29%及び 48%で認めら

れたが、アトバコンと他のクラスに分類されるこれらの抗マラリア薬との交差耐性は検出されなかった。

プログアニルの主要代謝物 cycloguanil の *in vitro* での各種の熱帯熱マラリア原虫株に対する IC50 は 4~20 ng/mL であった。プログアニルともう 1 つの代謝物 4-chlorophenylbiguanide は *in vitro* において 600~3000 ng/mL の濃度で、ある程度の活性を示す。

アトバコンとプログアニルの併用は、*in vitro* において熱帯熱マラリア原虫に対して相乗作用を示すことが認められた。これら 2 剤の併用は、マラリア治療のための臨床試験においても、免疫患者、非免疫患者の双方で各薬剤単独よりも有効であった。

臨床的有効性

予防

非免疫小児旅行者における有効性は直接的には確立されていないが、流行地の住民の小児（半免疫被験者）を対象とした最長 12 週間の試験で示された安全性及び有効性の結果、並びに半免疫と非免疫双方の成人における安全性及び有効性の結果を外挿することにより推定することができる。

小児集団のデータは、流行地への旅行者（非免疫の被験者）を対象に主として小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の安全性を評価した 2 つの試験から得られている。これらの試験では、体重 40 kg 未満の旅行者計 93 例が本剤の投与を受け、93 例が他の抗マラリア薬による予防レジメンを受けた（chloroquine/プログアニル塩酸塩配合剤 81 例、メフロキン 12 例）。被験者の大半はアフリカへの旅行者であり、平均滞在期間は 2~3 週間であった。これらの試験に参加したいずれの被験者においても、マラリアの発症は記録されなかった。

治療

合併症のない熱帯熱マラリアと確定診断された体重 5 kg 以上、11 kg 未満の小児患者 200 例を対象とした非盲検、無作為化、並行群間比較試験がガボンで実施された。被験者には、小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠又は amodiaquine 懸濁液による治療を行った。Intent-to-Treat 集団について求めた 28 日時点での治癒率（28 日治癒率）は本剤群では 87%（87/100 例）で、Per-Protocol 集団における本剤群の 28 日治癒率は 95%（87/92 例）であった。また、本剤群の寄生虫病学的治癒率は ITT 集団では 88%で、PP 集団では 95%であった。

5.2 薬物動態特性

推奨用量において、アトバコンとプログアニルの間に薬物動態学的相互作用は生じない。

予防のために小児に本剤を体重に基づく用量で投与した臨床試験では、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil のトラフ濃度は、概して、成人で認められたトラフ濃度の範囲内であった（下表参照）。

小児*及び成人を対象としたアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠による予防期間中に得られたアトバコン、プログアニル及び cycloguanil のトラフ血漿中濃度 [平均値±SD、（範囲）]

アトバコンとプログアニル塩酸塩の1日量 [体重分類]	62.5 mg:25 mg [11～20 kg]	125 mg:50 mg [21～30 kg]	187.5 mg:75 mg [31～40 kg]	250 mg:100 mg 成人（40 kg 超）
アトバコン（ $\mu\text{g/mL}$ ） 被験者数	2.2 $\pm$ 1.1 (0.2-5.8) n=87	3.2 $\pm$ 1.8 (0.2-10.9) n=88	4.1 $\pm$ 1.8 (0.7-8.8) n=76	2.1 $\pm$ 1.2 (0.1-5.7) n=100
プログアニル (ng/mL) 被験者数	12.3 $\pm$ 14.4 (<5.0-14.3) n=72	18.8 $\pm$ 11.2 (<5.0-87.0) n=83	26.8 $\pm$ 17.1 (5.1-55.9) n=75	26.8 $\pm$ 14.0 (5.2-73.2) n=95
Cycloguanil (ng/mL) 被験者数	7.7 $\pm$ 7.2 (<5.0-43.5) n=58	8.1 $\pm$ 6.3 (<5.0-44.1) n=69	8.7 $\pm$ 7.3 (6.4-17.0) n=66	10.9 $\pm$ 5.6 (5.0-37.8) n=95

* 2試験の併合データ

吸収

アトバコンは高脂溶性の化合物で、水には溶けにくい。健康被験者におけるアトバコンのバイオアベイラビリティに関するデータはないが、HIV感染患者にアトバコン錠 750 mg を食後に単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 21%（90%CI：17%～27%）であった。

食事性脂肪摂取後にアトバコンを投与すると、吸収率及び吸収量が増加し、空腹時に比べて AUC が 2～3 倍、Cmax が 5 倍高くなる。小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、食後、あるいは乳性飲料を摂取後に服用することが望ましい（4.2 項参照）。

プログアニル塩酸塩は、食後か否かに関わらず、速やかに広範囲に吸収される。

分布

アトバコン及びプログアニルの見かけの分布容積は体重と相関する。

アトバコンは高い蛋白結合率（99%超）を示すが、in vitro において蛋白結合率の高い他の薬剤に代わって蛋白と結合することはないため、蛋白結合の置換によって著しい薬物相互作用が生じるとは考えにくい。

経口投与後のアトバコンとプログアニルの分布容積は約 8.8 L/kg である。

プログアニルの蛋白結合率は 75%である。成人及び小児（体重 5 kg 超）における経口投与後のプログアニルの分布容積は 20～79 L/kg であった。

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

生体内変換

アトバコンが代謝されることを示すエビデンスは得られておらず、アトバコンの尿中排泄量はごくわずかであり、親化合物の大部分（90%超）が未変化体として糞中に排泄される。

プログアニル塩酸塩は、主に多型チトクローム P450 の分子種 2C19 により部分的に代謝され、未変化体として尿中に排泄されるのは 40%未満である。代謝物である cycloguanil 及び 4-chlorophenylbiguanide も尿中に排泄される。

推奨用量での本剤の投与中、プログアニルの代謝状態はマラリアの治療又は予防に影響を与えないようである。

排泄

小児におけるアトバコンの消失半減期は 1～2 日である。

小児におけるプログアニル及び cycloguanil の消失半減期はそれぞれ約 12～15 時間である。

アトバコン及びプログアニルの経口クリアランスは体重の増加に伴って増加し、40 kg の被験者では 20 kg の被験者に比べて約 70%高くなる。体重 5～40 kg の小児及び成人患者における平均経口クリアランスは、アトバコンで 0.5～6.3 L/h、プログアニルで 8.7～64 L/h であった。

腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害を有する小児を対象とした試験は実施されていない。

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人患者では、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の経口クリアランス及び／又は AUC データは、腎機能正常患者で認められた値の範囲内である。

重度腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/min/1.73 m²未満）を有する成人患者では、アトバコンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 64%、54%減少する。

重度腎機能障害を有する成人患者では、プログアニル及び cycloguanil の消失半減期が延長するため（t_{1/2} がそれぞれ 39 時間、37 時間）、反復投与で薬物蓄積が生じる可能性がある（4.2 項及び 4.4 項参照）。

肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害を有する小児を対象とした試験は実施されていない。

軽度から中等度の肝機能障害を有する成人患者では、アトバコンの曝露量に肝機能正常患者と比べて臨床的に問題となる変化は生じない。

軽度から中等度の肝機能障害を有する成人患者では、プログアニルの AUC が 85%増加するが、消失半減期に変化は生じず、cycloguanil の C_{max} 及び AUC は 65～68%減少する。

重度肝機能障害を有する成人患者についてはデータが得られていない（4.2 項参照）。

5.3 前臨床安全性データ

反復投与毒性：

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠を用いた反復投与毒性試験において認められた所見は、すべてプログアニルに関連するものであり、予測される臨床曝露量に比べて大幅な曝露マージンのない用量で認められた。しかし、プログアニルは、マラリアの治療及び予防において、配合剤に使用される用量と変わらない用量で広く安全に使用されているため、これらの所見は臨床的意義をほとんど持たないと考えられる。

生殖毒性試験：

ラット及びウサギにおいて、アトバコン／プログアニル塩酸塩併用で催奇形性は認められなかった。受胎能又は出生前・出生後の発育への配合剤の影響に関するデータは得られていないが、本小児用アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の個々の成分に関する試験において、

これらのパラメータへの影響は認められていない。配合剤を用いた1件のウサギでの催奇形性試験において、ヒトへの臨床的使用後に認められる全身曝露量と同程度の全身曝露量で、原因不明の母体毒性が認められた。

変異原性：

広範な変異原性試験において、アトバコン又はプログアニルは単独投与時に変異原性を示さなかった。

アトバコンとプログアニルの併用投与については、変異原性試験を実施していない。

プログアニルの活性代謝物である cycloguanil は、Ames 試験ではやはり陰性であったが、マウスリンパ腫細胞試験及びマウス小核試験では陽性であった。Cycloguanil（ジヒドロ葉酸拮抗物質）によるこれらの陽性作用は、フォリン酸の補給後に著しく減少、あるいは消失した。

がん原性：

マウスを用いたアトバコン単独投与のがん原性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率の上昇が認められた。ラットではこのような所見は認められておらず、変異原性試験でも陰性であった。これらの所見は、マウスがアトバコンに対して先天的に高感受性であることに起因するものと思われ、臨床的意義を持たないと考えられる。

プログアニル単独投与に関するがん原性試験において、ラット及びマウスにがん原性は認められなかった。

プログアニルとアトバコンの併用投与に関するがん原性試験は実施されていない。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

核

Poloxamer 188

微結晶セルロース

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

ポビドン K30

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

ステアリン酸マグネシウム

コーティング

ヒプロメロース

二酸化チタン E171

三酸化鉄 E172

マクロゴール 400

ポリエチレングリコール 8000

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

5 年

6.4 保管上の注意

本剤の保管上の注意は特にない。

6.5 容器の種類及び内容物

PVC アルミホイルブリスターパック／12 錠入り

6.6 廃棄上（及びその他の取り扱い上）の特別な注意

特になし。
未使用品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Glaxo Wellcome UK Ltd. Trading as GlaxoSmithKline UK,
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex
UB11 1BT

8. 医薬品市販承認番号

PL 10949/0363

9. 初回承認日/承認変更年月日

初回承認日：2002 年 7 月 15 日
最終更新日：2012 年 7 月 13 日

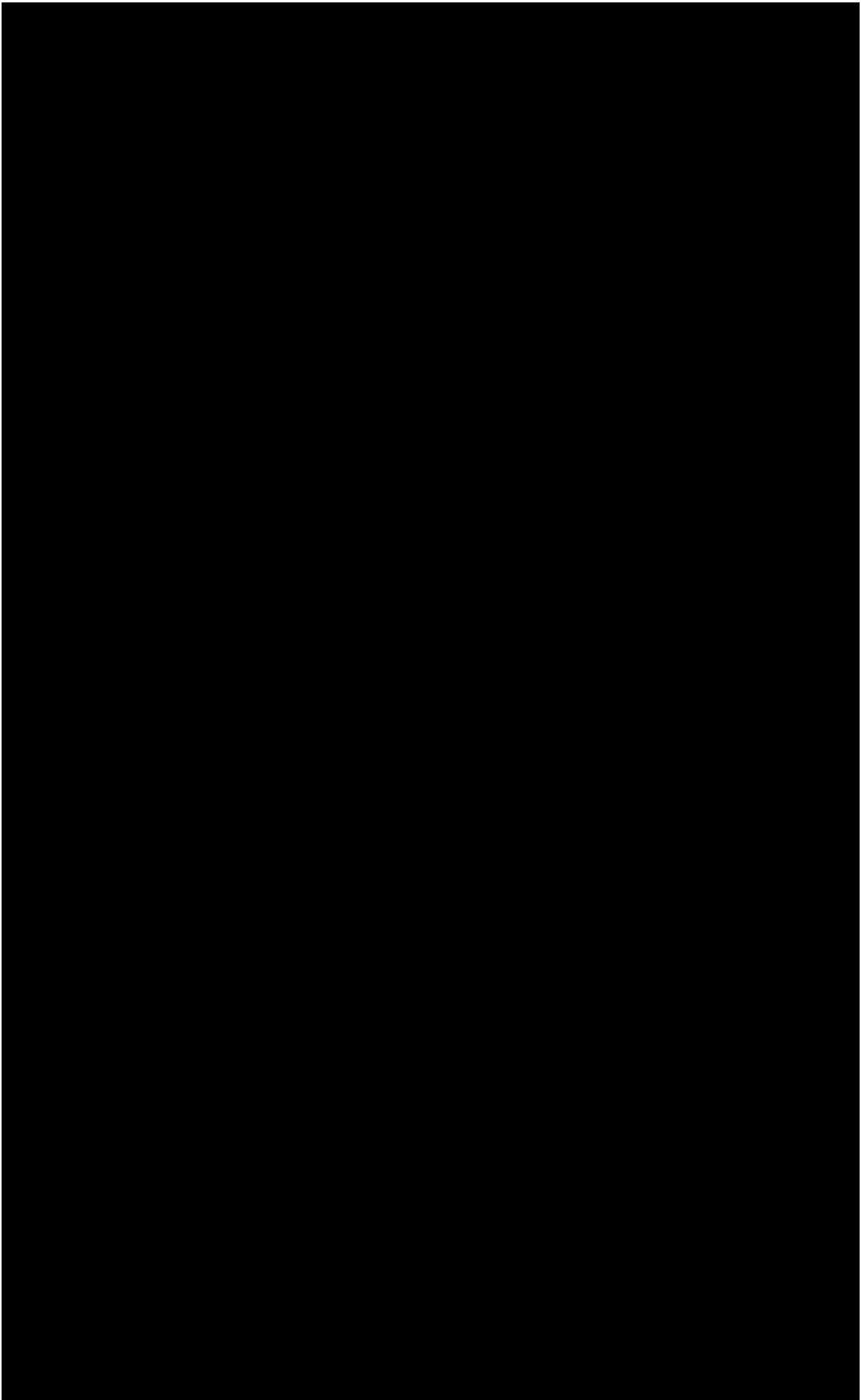
10. 改訂年月日

2013 年 10 月 18 日

Active Name: Atovaquone-proguanil
Version Number: [REDACTED]
Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

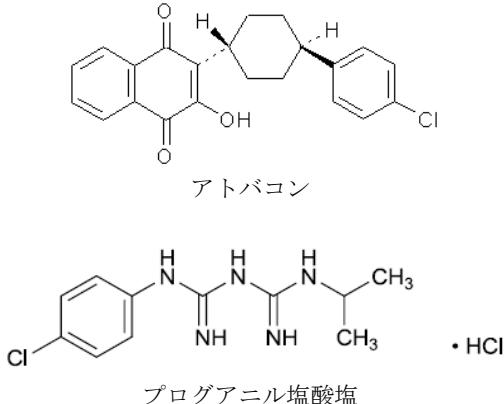
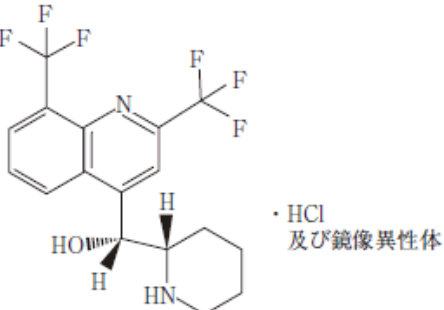
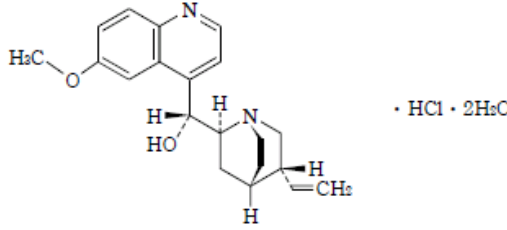
Atovaquone-proguanil



1.7. 同種同効品一覧表

アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠（以下、本剤）と同じ抗マラリア剤であるメフロキン塩酸塩製剤及びキニーネ塩酸塩水和物製剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品（メフロキン塩酸塩製剤及びキニーネ塩酸塩製剤）との効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の比較表

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
販売名 (会社名)	マラロン配合錠 マラロン小児用配合錠 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	メファキン「ヒサミツ」錠 275 (久光製薬株式会社)	塩酸キニーネ「ホエイ」 (マイラン製薬株式会社)
承認 年月日	2012 年 12 月 25 日	2001 年 4 月 4 日	1986 年 2 月 25 日
再審査 年月日	—	2012 年 10 月 1 日	—
再評価 年月日	—	—	1976 年 7 月 23 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学 構造式	 アトバコン プログアニル塩酸塩	 ・ HCl 及び鏡像異性体	 ・ HCl ・ 2H₂O
剤形及び 含量	マラロン配合錠： 1 錠中にアトバコン 250 mg 及びプログアニル塩酸塩 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 マラロン小児用配合錠： 1 錠中にアトバコン 62.5 mg 及びプログアニル塩酸塩 25 mg を含有するフィルムコーティング錠	1 錠中にメフロキン塩酸塩 275 mg を含有するフィルムコーティング錠	1g 中に日局 キニーネ塩酸塩水和物 1 g を含有する粉末剤
効能・効果	マラリア	マラリア	マラリア

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
効能・効果	効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がないため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高いため、他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤を予防に用いる場合には、マラリアに罹患する可能性が高く、医師が必要と判断した場合に投与を考慮すること。 (2) 本剤の投与は成人を対象とすること。	
用法・用量	治療： 成人 通常、1日1回アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mgを3日間、食後に経口投与する。 小児 通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を1日1回3日間、食後に経口投与する。 <u>5～8 kg：125 mg/50 mg</u> <u>9～10 kg：187.5 mg/75 mg</u> 11～20 kg：250 mg/100 mg 21～30 kg：500 mg/200 mg 31～40 kg：750 mg/300 mg >40 kg：1000 mg/400 mg 予防： 成人 通常、1日1回アトバコン/プログアニル	治 療： 通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、825mg（3錠）～1,100mg（4錠）を2回に分割して経口投与する。 30kg以上45kg未満：初回550mg（2錠）、6～8時間後に275mg（1錠）を経口投与する。 45kg以上：初回550mg（2錠）、6～8時間後に550mg（2錠）を経口投与する。 感染地（メフロキン耐性のマラリア流行地域）及び症状によって、成人には体重に応じメフロキン塩酸塩として、1,100mg（4錠）～1,650mg（6錠）を2～3回に分割して経口投与する。 30kg以上45kg未満：初回825mg（3錠）、6～8時間後に275mg（1錠）を経口投与する。 45kg以上60kg未満：初回825mg（3錠）、6～8	キニーネ塩酸塩水和物として、通常、成人1回0.5gを1日3回経口投与する。

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
用法・用量	ル塩酸塩として 250 mg/100 mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。 小児 通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。 11～20 kg : 62.5 mg/25 mg 21～30 kg : 125 mg/50 mg 31～40 kg : 187.5 mg/75 mg >40 kg : 250 mg/100 mg	時間後に 550mg (2錠) を経口投与する。 60kg 以上 : 初回 825mg (3錠)、6～8 時間後に 550mg (2錠)、さらに 6～8 時間後に 275mg (1錠) を経口投与する。 予 防 : 通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、206.25mg (3/4錠) ～ 275mg (1錠) を、マラリア流行地域到着 1 週間前より開始し、1 週間間隔 (同じ曜日) で経口投与する。流行地域を離れた後 4 週間は経口投与する。なお、流行地域での滞在が短い場合であっても、同様に流行地域を離れた後 4 週間は経口投与する。 30kg 以上 45kg 未満 : 206.25mg (3/4錠) 45kg 以上 : 275mg (1錠)	
	用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択すること。 (2) 本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに 1 日 1 回毎日定められた時刻に投与させること。 (3) 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること (「重要な基本的注意」の項参照)。	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 空腹時を避けて服用させること (「適用上の注意」の項参照)。 (2) 治療において、血液中のマラリア原虫数が投与後 2 日以内に顕著な減少を示さず、あるいは増加し、臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な薬剤に変更すること。 (3) 本剤を予防に用いる場合には、副作用に留意し、投与期間は原則として 12 週間までとし、その後の継続投与については、副作用の発現等に留意し、定期的に検査を実施する等慎重に行うこと。	

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意		【警告】 本剤を予防に用いる場合には、現地のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること。	
	【禁忌】 （次の患者には投与しないこと） 〔共通（治療及び予防）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 〔予防の目的で投与する場合〕 重度の腎障害のある患者〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕	【禁忌】 （次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分又はキニーネ等の類似化合物に対して過敏症の既往歴のある患者 (2) 低出生体重児、新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照） (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (4) てんかんの患者又はその既往歴のある患者 〔痙攣を起こすことがある。〕 (5) 精神病の患者又はその既往歴のある患者 〔精神症状を悪化するおそれがある。〕 (6) キニーネ投与中の患者（「相互作用」の項参照） (7) ハロファントリン（国内未承認）投与中の患者（「相互作用」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.アステミゾールを投与中の患者〔 「2.相互作用」 の項参照〕 2.妊婦または妊娠している可能性のある婦人〔 「5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 の項参照〕 3.キニーネに対し過敏症の既往歴のある患者
	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く）〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者 〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (2) 肝障害のある患者 〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 心臓の伝導障害のある患者 〔症状が悪化するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝機能障害のある患者〔肝機能をさらに悪化させるおそれがある。〕

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1)本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。 (2)本剤を予防に用いる場合には、渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること〔「その他の注意」の項参照〕。 (3)意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。 (4)本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的薬療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。 (5)三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の治療及び予防のための投与に際しては、マラリアに関して専門的知識を有する医師の指導の下で行うこと。 (2) 本剤の投与により、めまい、平衡感覚障害、精神神経障害が発現することがあるので、投与後少なくとも4週間は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。また、ジェットコースター等の動きの激しい乗物への乗車を避けさせること。 (3) 投与にあたっては経過を十分に観察し、症状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、効果がみられない場合には他の療法に切り替えること。 (4) 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、不安、うつ病、落ち着きのなさ、錯乱又は発疹等の皮膚の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	(6)腎障害のある患者において、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお、重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合、副作用が発現する危険性が高いため、投与にあたっては、十分に観察すること（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。 (7)下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。	(5) 本剤の投与に際しては、次のことを含めて本剤の有効性及び安全性について患者に十分説明すること。 1) 国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。 2) 一般臨床試験において、少数例で有効性と安全性が検討されたものであること。 (6) 本剤を治療又は予防投与中にハロファントリン（国内未承認）を併用すると、致死的なQTc間隔の延長があらわれることがあるので、本剤投与中においてはハロファントリンが投与されないよう十分注意すること（「併用禁忌」の項参照）。本剤は消失半減期が長いことより投与後においてもハロファントリンの投与は避け、他の薬剤を使用すること。ただし、ハロファントリンの投与の必要がある場合は、本剤の血中濃度を考慮し、十分な間隔をあけて慎重に投与すること（【薬物動態】の項参照）	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物															
使用上の注意	3. 相互作用 テトラサイクリン、メトクロプラミド、リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では、アトバコンの血中濃度が低下することから、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。また、プログアニルは主に CYP2C19 で代謝される。	3. 相互作用 本剤の消失半減期は長く、血漿中及び赤血球中の濃度は緩やかに低下するため、投与終了後も他の薬剤との薬物相互作用を示す可能性は否定できない（【薬物動態】の項参照）。 また、本剤は肝チトクロームP-450 3A（CYP 3A）により代謝されることが示唆されている。 (1) 併用禁忌 （併用しないこと）	2. 相互作用 (1) 併用禁忌 （併用しないこと）															
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>キニーネ及び類似化合物 キニジン、クロロキン （国内未承認）等</td><td>急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血。 （少なくともキニーネ投与後12時間は、本剤を初回投与しない。また、心毒性の発現が高まるために本剤投与後2週間は、キニーネの投与を慎重に行う。）</td><td>併用投与により心臓に対して累積的に毒性を与える可能性がある。</td></tr><tr><td>ハロファントリン（国内未承認）</td><td>致死的なQTc間隔の延長があらわれることがある。</td><td>QTc間隔延長作用の増大。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	キニーネ及び類似化合物 キニジン、クロロキン （国内未承認）等	急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血。 （少なくともキニーネ投与後12時間は、本剤を初回投与しない。また、心毒性の発現が高まるために本剤投与後2週間は、キニーネの投与を慎重に行う。）	併用投与により心臓に対して累積的に毒性を与える可能性がある。	ハロファントリン（国内未承認）	致死的なQTc間隔の延長があらわれることがある。	QTc間隔延長作用の増大。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アステミゾール(ヒスマナール)</td><td>QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心血管系の副作用があらわれることがある。</td><td>本剤がアステミゾールの肝臓における代謝を阻害することにより、アステミゾールおよびその代謝物の血中濃度が上昇する。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アステミゾール(ヒスマナール)	QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心血管系の副作用があらわれることがある。	本剤がアステミゾールの肝臓における代謝を阻害することにより、アステミゾールおよびその代謝物の血中濃度が上昇する。
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
キニーネ及び類似化合物 キニジン、クロロキン （国内未承認）等	急性脳症候群、暗赤色尿、呼吸困難、貧血、溶血。 （少なくともキニーネ投与後12時間は、本剤を初回投与しない。また、心毒性の発現が高まるために本剤投与後2週間は、キニーネの投与を慎重に行う。）	併用投与により心臓に対して累積的に毒性を与える可能性がある。																
ハロファントリン（国内未承認）	致死的なQTc間隔の延長があらわれることがある。	QTc間隔延長作用の増大。																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
アステミゾール(ヒスマナール)	QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の重篤な心血管系の副作用があらわれることがある。	本剤がアステミゾールの肝臓における代謝を阻害することにより、アステミゾールおよびその代謝物の血中濃度が上昇する。																

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩			メフロキン塩酸塩			キニーネ塩酸塩水和物		
使用上の注意	(併用注意 (併用に注意すること))			(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。	抗不整脈剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル等 β-遮断剤 抗ヒスタミン剤	不整脈などの心血管系に障害を及ぼす可能性がある。	QTc間隔を延長させる。	ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強させることがあるので、併用する場合には、ワルファリンの投与量を減量すること。	本剤の肝臓での凝固因子合成抑制作用の減少のために、低プロトロンビン血症をおこすことにより、抗凝血作用を増強する。
				フェノチアジン系誘導体 三環系抗うつ剤 イミプラミン等					
	リファンピシン リファブチン	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 53%低下し、 $t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 34%低下し、 $t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。	機序は不明である。	強心剤 ジゴキシン	ジゴキシンの作用増強の可能性はある。	類似薬のキニーネにおいて、強心剤であるジゴキシンとの併用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。	リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予測されるので、本剤の投与量を減量するとともに、血中モニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。	P450に対する競合的阻害作用による。

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩			メフロキン塩酸塩			キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	テトラサイクリン メトロプロミド	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また、メトロプロミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約 58%低下した。	機序は不明である。	アルコール（飲酒）	幻覚、幻聴、妄想、自殺願望。	本剤による中枢毒性を強める可能性、あるいはアルコールの代謝阻害による急性アルコール精神病発症の可能性がある。	
	ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した。	機序は不明である。	経口腸チフス生ワクチン（国内未承認）	ワクチン効果を減弱させる。 （本剤初回投与の少なくとも3日前までに接種のこと。）	腸チフス菌の増殖阻害。	
				抗てんかん剤 バルプロ酸等	抗てんかん剤の作用を減弱させる。	抗てんかん剤の半減期を短縮させる。	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩			メフロキン塩酸塩			キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	インジナビル	アトバコンとの併用によりインジナビルの $C_{min, ss}$ が有意に減少した（約 23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。	狂犬病ワクチン（HDCV）（国内未承認）	ワクチン効果を減弱させる可能性がある。 （HDCVは、本剤予防投与開始前に皮内投与療法の3回の投与を終了させるために、少なくとも旅行の1ヵ月前に皮内投与療法が開始されなければならない。このスケジュールができなければ、筋注療法を行わなければならない。）	狂犬病ワクチンに対する免疫応答の阻害の可能性があ	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩			キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		CYP 3A4酵素阻害作用を有する薬剤 シメチジン イトラコナゾール リトナビル マクロライド系抗生物質 グレープフルーツジュース等	併用により本剤の血中濃度又は併用薬剤の血中濃度が変動するおそれがあるの で、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝されることが示唆されているため、相互に影響を受ける可能性が考えられる。	
		CYP 3A4酵素誘導作用を有する薬剤 デキサメタゾン リファンピシン フェノバルビタール等			
		他の（上記以外の）CYP 3A4酵素で代謝を受ける薬剤			

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	4. 副作用 <u>治療：</u> マラリアの成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 436 例中、202 例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 74 例（17%）、悪心 54 例（12%）、嘔吐 54 例（12%）、頭痛 44 例（10%）であった。（承認時） マラリアの小児患者（3～12 歳）を対象とした海外臨床試験において、総症例 115 例中、27 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐 11 例（10%）、そう痒症 7 例（6%）であった。（承認時） <u>マラリアの小児患者（体重 5kg 以上 11kg 未満）を対象とした海外臨床試験において、総症例 100 例中、11 例（11%）に副作用が報告されている。その内訳は、下痢 6 例（6%）、嘔吐 2 例（2%）、咳嗽、そう痒症、便秘各 1 例（1%）であった。</u> <u>（承認時）</u> <u>マラリア治療（成人及び 11kg 以上の小児）における国内使用成績調査において、7 例中 3 例（42.9%）に副作用が報告された。その内訳は、嘔吐 2 例（28.6%）、悪心、下痢、肝機能異常、蕁麻疹各 1 例（14.3%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。</u>	4. 副作用 日本国内におけるマラリア患者を対象とした一般臨床試験において、安全性解析対象14 例中、自他覚症状の副作用が報告されたのは6 例（42.9%）で、その症状は嘔気2 件、腹部膨満1 件、胃部不快感1 件、めまい1件、ふらつき1 件、頭痛1件、蕁麻疹1件であった。また、臨床検査値の異常変動が14 例中9 例（64.3%）にみられ、その内訳はAST（GOT）上昇6 件、ALT（GPT）上昇6 件、CK（CPK）上昇4 件、TTT 上昇4件、ZTT上昇3件、好酸球上昇3件等であった。 外国における熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験において、総症例523 例中、主な副作用として、めまい97 件（18.5%）、頭痛39 件（7.5%）、嘔気・嘔吐18 件（3.4%）、腹痛17 件（3.3%）、嘔気16 件（3.1%）、嘔吐9件（1.7%）等がみられた。（承認時） 治療症例における製造販売後調査の総症例88 例中、副作用が報告されたのは31例（35.2%）66件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまいが15件（17.0%）、悪心が11 件（12.5%）、嘔吐が9件（10.2%）等であった。 また、予防症例における製造販売後調査の総症例2,441 例中、副作用が報告されたのは603 例（24.7%）1,337 件であった。発現した主な副作用は、浮動性めまい283 件（11.6%）、倦怠感96 件（3.9%）、下痢87件（3.6%）、不眠症86 件（3.5%）、悪心82 件（3.4%）等であった。（再審査終了時）	3. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	<u>予防：</u> 健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 10 週間）において、総症例 381 例中、64 例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 18 例（5%）であった。<u>（承認時）</u> 健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 12 週間）において、総症例 125 例中、52 例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 39 例（31%）、頭痛 17 例（14%）、嘔吐 9 例（7%）であった。<u>（承認時）</u> 健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間 86 日間）において、総症例 165 例中、1 例（1%）に副作用として嘔吐 1 例（1%）が報告された。<u>（承認時）</u> 健康小児（3 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 28 日）において、総症例 493 例中、149 例（30%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 37 例（8%）、異常な夢 33 例（7%）、口腔内潰瘍形成 29 例（6%）、腹痛 27 例（5%）であった。<u>（承認時）</u> 健康小児（14 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 26 日）において、総症例 511 例中、110 例（22%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 27 例（5%）であった。<u>（承認時）</u>		

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	健康小児（3～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間 23 日間）において、総症例 110 例中、9 例（8%）に副作用が報告されている。その主なものは、下痢 4 例（4%）であった。 （承認時） マラリア予防（成人及び 40kg を超える小児）における国内使用成績調査において、339 例中 24 例（7.1%）に副作用が報告された。その主なものは、下痢 11 例（3.2%）、頭痛、腹部不快感各 3 例（0.9%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。		
	(1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.3%）、多形紅斑（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞（頻度不明^{注1)}）：重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。 3) アナフィラキシー（0.3%）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 汎血球減少症（頻度不明^{注1)}、^{注2)}）、無顆粒球症、白血球減少（頻度不明^{注1)}）：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることが報告されている。このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 1) スティーブンス・ジョンソン症候群（0.1%未満）2) 中毒性表皮壊死症^{注1)} 3) 痙攣^{注1)} 4) 錯乱^{注1)} 5) 幻覚（0.1%未満）6) 妄想^{注1)} 7) 肺炎^{注1)} 8) 肝炎^{注1)} 9) 呼吸困難（0.1%未満）10) 循環不全^{注1)} 11) 心ブロック^{注1)} 12) 脳症^{注1)} 注1) 外国での報告であり頻度不明 (2) 重大な副作用（類薬） 外国における類薬（クロロキン）で、呼吸抑制、循環不全、ショック、痙攣、ミオパシー、視野欠損、網膜障害があらわれることが報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 黒水熱：黒水熱（発熱、血尿、黄疸、急性腎不全等を伴う血管内溶血）があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 2) 黒内障：視神経障害による視力低下・羞明・中心暗点・視野狭窄等をともなう黒内障があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。 3) 血小板減少性紫斑病：紫斑、出血傾向をともなう血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。 4) 無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトパコン/プログアニル塩酸塩				メフロキン塩酸塩					キニーネ塩酸塩水和物	
使用上の注意										5)溶血性尿毒症症候群：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）および腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
(2) その他の副作用				(3) その他の副作用					(2) その他の副作用		
				次のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。							

下線部：追加・変更箇所

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩					キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意		頻度 種類	5% 以上	0.1～ 5%未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}	
		消化器		嘔気、 腹部膨 満、胃 部不快 感、嘔 吐、下 痢、腹 痛、食 欲不 振、便 秘	胃痛、 消化不 良、潰 瘍性口 内炎	唾液増加、 舌浮腫、歯 肉腫脹	
		循環器		心悸亢 進		徐脈、不整 脈、期外収 縮、房室ブ ロック、低 血圧、高血 圧、心房細 動、頻脈	
		血液		好酸球 上昇	フィブ リノー ゲン上 昇、白 血球減 少、血 小板減 少	白血球增多	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩					キニーネ塩酸塩水和物																				
使用上の注意		<table><tr><td>頻度 種類</td><td>5% 以上</td><td>0.1～ 5%未満</td><td>0.1% 未満</td><td>頻度 不明^{注2)}</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹、発疹、そう痒</td><td></td><td>多形紅斑、潮紅</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、T T T、ZTT上昇</td><td>LAP上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>CK（CPK）上昇、脱力感、顔面浮腫、胸痛、倦怠感、疲労、発熱、悪寒</td><td>BUN下降、血沈上昇、トリグリセリド上昇、脱毛、鼻出血</td><td>関節炎、アキレス腱炎、多汗、失神、無力</td></tr></table>					頻度 種類	5% 以上	0.1～ 5%未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}	過敏症		蕁麻疹、発疹、そう痒		多形紅斑、潮紅	肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、T T T、ZTT上昇	LAP上昇		その他		CK（CPK）上昇、脱力感、顔面浮腫、胸痛、倦怠感、疲労、発熱、悪寒	BUN下降、血沈上昇、トリグリセリド上昇、脱毛、鼻出血	関節炎、アキレス腱炎、多汗、失神、無力	
	頻度 種類	5% 以上	0.1～ 5%未満	0.1% 未満	頻度 不明 ^{注2)}																						
	過敏症		蕁麻疹、発疹、そう痒		多形紅斑、潮紅																						
	肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、T T T、ZTT上昇	LAP上昇																							
その他		CK（CPK）上昇、脱力感、顔面浮腫、胸痛、倦怠感、疲労、発熱、悪寒	BUN下降、血沈上昇、トリグリセリド上昇、脱毛、鼻出血	関節炎、アキレス腱炎、多汗、失神、無力																							
注2) 外国で報告された副作用																											
5. 高齢者への投与	5. 高齢者への投与					4. 高齢者への投与																					
本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した（「薬物動態」の項参照）。一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。					一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。																					

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)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。〔アトバコン：ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約 6.5 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約 1.4 倍の血漿中濃度において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。〕 (2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔アトバコン：動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。プログアニル：わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。〕 (3)本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は、本剤投与中もサプリメントを継続して良い。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔動物実験で、外表、内臓及び骨格の異常（ラット、100mg/kg/日）が、また、口蓋裂（マウス、100mg/kg/日）が報告されている。〕 (2) 妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後3ヵ月までは避妊させること。 (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔胎盤を容易に通過することが知られており、流産・早産・死産・奇形等をおこすことがある。〕

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児には投与しないこと。 (2) 幼児、小児に対する安全性は確立していない。	
	8. 過量投与 徴候・症状： アトバコン 31500 mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは、100～200 mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。 処置： 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。	8. 過量投与 本剤の過量投与により、上記の副作用が増強してあらわれる。このような場合は、催吐をさせるか、胃内洗浄を適宜実施する。少なくとも 24 時間、ECGでの心機能のモニター及び神経精神状態をモニターする。必要に応じ、症候に基づく集中的な、特に心血管系障害への維持療法を行う。嘔吐あるいは下痢などにより水分電解質のバランスの異常をきたした場合などには対症療法を行う。血液透析及び血漿交換は本剤の分布容積（Vd/F、17.7 L/kg）、血漿蛋白結合率（98.3%、ヒト）、ヒト赤血球分配比（1.7）から除去効果は期待できない。	6. 過量投与 徴候、症状： 成人で2～8gの投与による死亡例が知られている。中毒症状として副作用が用量依存的に生じる。他に昏睡、痙れん、房室伝導障害、不整脈、呼吸抑制があらわれることがある。 処置： 催吐または胃洗浄を行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。本剤は透析ではほとんど除去されず、強制利尿、尿の酸性化もほとんど効果はみられない。

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	9. 適用上の注意 薬剤交付時：以下の点について指導すること。 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9. 適用上の注意 (1) 投与時 1)本剤は、大量の水をもって服用させること。 2)空腹時を避けて服用させること。〔空腹時の服用により、血漿中未変化体濃度が食後服用に比し、Cmax が約3 / 5、AUC が約3 / 4 に低下することが報告されている。〕 (2) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	

一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩	メフロキン塩酸塩	キニーネ塩酸塩水和物
使用上の注意	10. その他の注意 (1)アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける6ヵ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓（右心房）の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。 (2)アトバコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。 (3)プログアニルの活性代謝物である cycloguanil（DHFR 阻害作用を有す）は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。 (4)マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段（防虫スプレー、蚊帳の使用など）も必要であることを説明し、注意を促すこと。	10. その他の注意 (1) ラットに投与した実験で、網膜変性、網膜の浮腫及び水晶体の混濁が本薬の12.5及び30mg/kg/日の用量を6ヵ月以上の長期にわたって投与することによって発現することが報告されている。 (2) ラットに投与した実験で、精巣上体の萎縮、変性、前立腺の萎縮及び授胎率の低下が報告されている。 (3) 本剤は、pH5.5以上で溶解性が低下する。制酸剤、H₂-遮断薬、プロトンポンプ阻害剤等の胃内pHを上昇させる薬剤との併用により、本剤の溶解性が低下し、吸収が低下することが考えられる。 (4) マラリア流行地域への旅行者が本剤を予防に使用する際には、第一の予防はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであること、防虫スプレーや肌を露出しない服装や防虫剤を染み込ませた蚊帳の使用も効果があるとされていることを説明し、注意を促すこと。	
参照した添付文書		2013年2月改訂（第7版）	2013年1月改訂（第7版）
備考	—	—	—

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分：

**創薬、
処方箋医薬品**
（注意－医師等の処方箋
により使用すること）

抗マラリア剤

マラロン®配合錠
マラロン®小児用配合錠
Malarone® Combination Tablets
Malarone® Pediatric Combination Tablets
アトバコン・プログアニル塩酸塩錠

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

	配合錠	小児用配合錠
承認番号	22400AMX01490	
薬価収載	2013 年 2 月 (健保等一部限定適用)	
販売開始	2013 年 2 月	
国際誕生	1996 年 10 月	

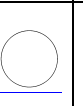
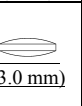
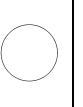
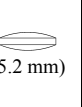
【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
〔共通（治療及び予防）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〔予防の目的で投与する場合〕
重度の腎障害のある患者〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕

【組成・性状】**1. 組成**

販売名		マラロン小児用 配合錠	マラロン配合錠
1 錠中の 成 分 ・ 含 量	アトバコン	62.5 mg	250 mg
	プログアニル 塩酸塩	25 mg	100 mg
添加物		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、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄、マクロゴール 400、ポリエチレングリコール 8000	

2. 性状

本剤は淡紅白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別 コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
マラ ロン小 児用配 合 錠	GX CG7	 (7.5 mm)		 (3.0 mm)	122 mg
マラ ロン配 合 錠	GX CM3	 (11.1 mm)		 (5.2 mm)	484 mg

【効能・効果】
マラリア

効能・効果に関連する使用上の注意

(1)本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がな
いため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア
及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マ
ラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考
慮すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
(2)重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合、本剤
の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が
上昇することで副作用が発現する危険性が高いため、他剤の
投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による
有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するこ
と（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」
の項参照）。

【用法・用量】**治療：****成人**

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

小児

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

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

予防：**成人**

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

小児

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

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択すること。
- (2)本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに1日1回毎日定められた時刻に投与させること。
- (3)下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後1時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること（「重要な基本的注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く）〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- (2)本剤を予防に用いる場合には、渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること〔「その他の注意」の項参照〕。
- (3)意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。
- (4)本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的化学療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。
- (5)三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。
- (6)腎障害のある患者において、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお、重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合、副作用が発現する危険性が高いため、投与にあたっては、十分に観察すること（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
- (7)下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。

3. 相互作用

テトラサイクリン、メトロプラミド、リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では、アトバコンの血中濃度が低下することから、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。また、プログアニルは主に CYP2C19 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン リファブチン	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約53%低下し、 $t_{1/2}$ は約33時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバ	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	コンの血中濃度が約34%低下し、 $t_{1/2}$ は約14時間短縮した。	
テトラサイクリン メトロプラミド	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約40%低下した。また、メトロプラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約58%低下した。	機序は不明である。
ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約25%低下し、AUCは約33%増加した。	機序は不明である。
インジナビル	アトバコンとの併用によりインジナビルの $C_{min, ss}$ が有意に減少した（約23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。

4. 副作用

治療：

マラリアの成人及び12歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例436例中、202例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛74例（17%）、悪心54例（12%）、嘔吐54例（12%）、頭痛44例（10%）であった。（承認時）

マラリアの小児患者（3～12歳）を対象とした海外臨床試験において、総症例115例中、27例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐11例（10%）、そう痒症7例（6%）であった。（承認時）

マラリアの小児患者（体重5kg以上11kg未満）を対象とした海外臨床試験において、総症例100例中、11例（11%）に副作用が報告されている。その内訳は、下痢6例（6%）、嘔吐2例（2%）、咳嗽、そう痒症、便秘各1例（1%）であった。（承認時）

マラリア治療（成人及び11kg以上の小児）における国内使用成績調査において、7例中3例（42.9%）に副作用が報告された。その内訳は、嘔吐2例（28.6%）、悪心、下痢、肝機能異常、蕁麻疹各1例（14.3%）であった（第4回安全性定期報告時）。

予防：

健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間10週間）において、総症例381例中、64例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛18例（5%）であった。（承認時）

健康小児（4～16歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間12週間）において、総症例125例中、52例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛39例（31%）、頭痛17例（14%）、嘔吐9例（7%）であった。（承認時）

健康小児（4～16歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間86日間）において、総症例165例中、1例（1%）に副作用として嘔吐1例（1%）が報告された。（承認時）

健康小児（3歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間28日）において、総症例493例中、149例（30%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢37例（8%）、異常な夢33例（7%）、口腔内潰瘍形成29例（6%）、腹痛27例（5%）であった。（承認時）

健康小児（14歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間26日）において、総症例511例中、110例（22%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告

されている。その主なものは、下痢 27 例（5%）であった。
（承認時）

健康小児（3～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（平均投与期間 23 日間）において、総症例 110 例中、9 例（8%）に副作用が報告されている。その主なものは、下痢 4 例（4%）であった。（承認時）

マラリア予防（成人及び 40kg を超える小児）における国内使用成績調査において、339 例中 24 例（7.1%）に副作用が報告された。その主なものは、下痢 11 例（3.2%）、頭痛、腹部不快感各 3 例（0.9%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.3%）、多形紅斑**（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞**（頻度不明^{注1)}）：重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。
- 3) **アナフィラキシー（0.3%）**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **汎血球減少症**（頻度不明^{注1)}、^{注2)}）、**無顆粒球症、白血球減少**（頻度不明^{注1)}）：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液			貧血
過敏症			血管浮腫、血管炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	幻覚、不眠症
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、口内炎	胃障害、口腔内潰瘍形成
皮膚		発疹、蕁麻疹	脱毛
その他		発熱	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、咳嗽

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) 重度の腎障害患者で報告されている。

5. 高齢者への投与

本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した（「薬物動態」の項参照）。一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〔アトパコン：ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約 6.5 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約 1.4 倍の血漿中濃度において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔アトパコン：動物実験(ラット)で乳汁に移行することが報告されている。プログアニル：わずかにヒト乳汁に移行することが報告されている。〕
- (3) 本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現

する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は、本剤投与中もサプリメントを継続して良い。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状：アトパコン 31500 mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは、100～200 mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) アトパコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 ヶ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓（右心房）の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。
- (2) アトパコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。
- (3) プログアニルの活性代謝物である cycloguanil (DHFR 阻害作用を有す) は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。
- (4) マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段（防虫スプレー、蚊帳の使用など）も必要であることを説明し、注意を促すこと。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健康成人 10 例を対象に本剤 4 錠（アトパコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中アトパコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度推移を図-1 に、薬物動態パラメータを表-1 に示す。

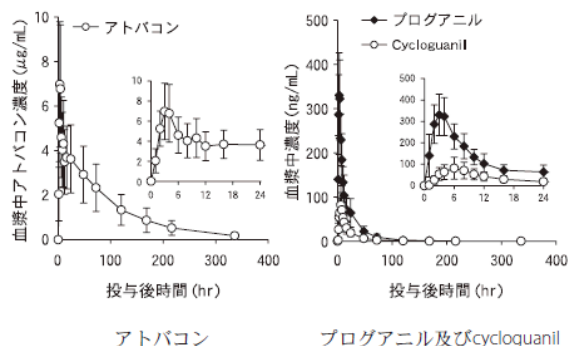


図-1 健康成人に本剤4錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、10例）

表-1 健康成人に本剤4錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	C _{max} (μg/mL)	7.3 ± 2.9
	t _{max} (hr)	3 (2, 4)
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	466.7 ± 200.6
	t _{1/2} (hr)	69.5 ± 19.6
プログアニル	C _{max} (ng/mL)	364.5 ± 93.1
	t _{max} (hr)	3 (2, 6)
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4837.2 ± 1573.8
	t _{1/2} (hr)	18.0 ± 3.4
Cycloguanil	C _{max} (ng/mL)	86.0 ± 52.1
	t _{max} (hr)	6 (4, 8)
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1396.8 ± 603.7
	t _{1/2} (hr)	18.6 ± 4.8

平均値 ± 標準偏差 (10例)、中央値 (範囲)

外国人 HIV 患者 9 例にアトバコン錠 750 mg を食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 23±11%であった。外国人健康成人 16 例にアトバコン内用懸濁液 750 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は摂食で約 2.5～3.5 倍に増加した (表-2)。また、血漿中アトバコンの t_{1/2} は約 69～75 時間であった。

表-2 健康成人男性にアトバコン内用懸濁液 750 mg を絶食下及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下	3.34±0.85	9.6±16.0	324.3±115.0	75.2±22.5
食後	11.61±3.00	4.9±1.7	800.6±319.8	69.1±19.8

平均値 ± 標準偏差 (16例)

外国人健康成人 5 例にアトバコン錠 25～450 mg をそれぞれ絶食下に単回経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{max} 及び AUC は投与量増加に比例して増加したが、750 mg では投与量増加の割合を下回って増加した。外国人健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を単回経口投与したときの血漿中プログアニルの t_{max} は 2～4 時間であり、吸収は速やかであった²⁾。健康成人 3 例にプログアニル塩酸塩 50～500 mg を単回経口投与したときの曝露量は投与量の範囲で比例性を示した³⁾。また、プログアニルの吸収に食事の影響はないと考えられた⁴⁾。また、アトバコン及びプログアニルを併用投与した際のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態は単独投与と比べて明らかな変化はみられていない。

2. 分布

アトバコンの血漿蛋白結合率は 1～90 μg/mL の範囲で 99%超である。HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37 mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 0.62±0.19 L/kg であった。プログアニルの血漿蛋白結合率は 75%である。健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を単回経口投与したとき、プログアニルは血球と結合し、血液中濃度は血漿中濃度の約 5 倍となった²⁾。また、ヒト血漿において、アトバコン及びプログアニルはそれぞれの結合に影響を及ぼさなかった。

3. 代謝・排泄

外国人 HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37 mg を単回静脈内投与したときの CL は 10.4±5.5 mL/min、t_{1/2} は 62.5±35.3 時間であった。外国人健康成人での [¹⁴C] 標識体の投与試験において、ほとんどの被験者で投与 21 日間以内に投与量の 94%以上が糞中に未変化体として排泄されており、尿中にはほとんど排泄されなかった (0.6%未満)。プログアニルは肝臓で cycloguanil に代謝され、代謝には主に CYP2C19 が関与する⁵⁾。外国人健康成人での CYP2C19 の poor metabolizer (4 例) に本剤 1 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250 mg/100 mg) を 1 日 1 回 13 日間経口投与したときの血漿中 cycloguanil 濃度は extensive metabolizer (9 例) よりも低く、プログアニル濃度はわずかに高かった⁶⁾。一方、*in vitro* 試験において、プログアニル代謝の遺伝子多型はプログアニルとアトバコンの併用投与による抗マラリア効果に影響を及ぼさないことが確認されている⁷⁾。外国人健康成人 6 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、最終投与後 24 時間までにプログアニルは投与量の 24.4±7.5%、cycloguanil は 11.2±4.2%が尿中に排泄された⁸⁾。

4. 特別な母集団 (外国人)

(1) 小児

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

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

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	C _{max} (μg/mL)	2.81 ± 1.44
	t _{max} (hr)	11.4 ± 7.6
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	161.8 ± 126.9
	t _{1/2} (hr)	31.8 ± 8.9
プログアニル	C _{max} (ng/mL)	244 ± 92
	t _{max} (hr)	8.0 ± 3.0
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4646 ± 1226
	t _{1/2} (hr)	14.9 ± 3.3
Cycloguanil	C _{max} (ng/mL)	35.6 ± 23.3
	t _{max} (hr)	7.5 ± 2.8
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	787 ± 397
	t _{1/2} (hr)	14.6 ± 2.6

平均値 ± 標準偏差 (9例)

また、熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週経口投与したときの血漿中にも、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil が検出された（表-4）。

表-4 熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週間経口投与したときの血漿中濃度

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

平均値 $\pm$ 標準偏差 (6～36 例)

急性熱帯熱マラリアの治療又は熱帯熱マラリアの予防における外国人の成人及び小児の血漿中アトバコン及びプログアニルの母集団薬物動態解析の結果から、体重がアトバコン及びプログアニルの経口クリアランス (CL/F) に大きく影響を及ぼした。アトバコンの CL/F に対しては体重、人種、性別及びテトラサイクリンとの併用、アトバコンの分布容積 (V/F) に対しては体重、プログアニルの CL/F に対しては体重及び人種、プログアニルの V/F に対しては体重及び年齢 (15 歳超及び 15 歳以下) が、それぞれ共変量として選択された。

表-5 成人及び小児の用法・用量に従いアトバコン/プログアニル塩酸塩を投与したときの予測 PK パラメータ

	アトバコン ^(注1)			プログアニル ^(注2)		
	投与量 (mg)	C _{max} (μ g/mL)	AUC ^(注3) (μ g $\cdot$ hr/mL)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^(注3) (ng $\cdot$ hr/mL)
治療 ^(注4)						
小児 (5～40 kg)	125～750	2.47～4.29	52.2～86.7	50～300	169.6～ 328.7	2611～ 4706
成人 (40～80 kg)	1000	2.78～5.26	60.5～ 112.8	400	212.0～ 313.8	3642～ 5826
予防 ^(注5)						
小児 (20～40 kg)	62.5～ 187.5	0.81～1.39	17.1～29.8	25～75	42.8～82.4	659～1180
成人 (40～80 kg)	250	1.06～1.85	23.1～39.8	100	54.7～84.8	940～1574

注 1) 東洋人及びマレー人の男性患者 (テトラサイクリン非併用時) における予測値

注 2) 東洋人の患者における予測値 (小児では 15 歳以下、成人では 15 歳超)

注 3) 治療: 初回投与 48～72 時間後の AUC、予防: 定常状態時の AUC

注 4) アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 3 日間投与したときの 3 日目の予測 PK パラメータ

注 5) アトバコン/プログアニル塩酸塩を 1 日 1 回 21 日間投与したときの 21 日目の予測 PK パラメータ

(2) 高齢者

健康高齢者 (65～79 歳) 13 例及び健康若年者 (30～45 歳) 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500 mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与した際に高齢者での血漿中アトバコンの AUC_{0- ∞} は若年者と比べて約 29% 高く、t_{1/2} は約 1.8 倍となった。高齢者での血漿中プログアニルの AUC_{0- ∞} は若年者と比べ約 23%、C_{max} は若年者と比べ約 31% 増加し、血漿中 cycloguanil の C_{max} 及び AUC_{0- ∞} はそれぞれ約 83 及び 136% 増加した。

(3) 腎機能低下者

重度の腎機能低下患者 (CL_{cr}: < 30 mL/分) 13 例及び健康成人 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500

mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与した際に、腎機能低下患者では健康成人と比べてアトバコンの曝露量は有意に低下した。また、重度の腎機能低下患者での血漿中プログアニル及び cycloguanil の AUC_{0- ∞} は有意に増加し、t_{1/2} も延長した。

(4) 肝機能低下者

軽度 (Child Pugh 分類: 5～6) ～中等度 (Child Pugh 分類: 7～9) の肝機能低下患者 13 例及び健康成人 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500 mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与したときの血漿中アトバコンの曝露量に明らかな変化は認められなかった。また、肝機能低下患者での血漿中プログアニルの AUC_{0- ∞} は健康成人に比べて約 85% 増加したが、C_{max} 及び t_{1/2} に明らかな変化は認められなかった。なお、重度の肝機能低下患者のデータは得られていない。

5. 薬物相互作用

(1) フェニトイン: 健康成人にアトバコン懸濁液 1000 mg をフェニトイン 600 mg と単回併用投与したときのフェニトインの薬物動態にアトバコンは影響を及ぼさなかった。

(2) リファンピシン: HIV 患者にリファンピシン 600 mg を 24 時間ごとに、アトバコン懸濁液 750 mg を 12 時間ごとに併用経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{avg, ss} は併用で約 53% 低下し、t_{1/2} は約 33 時間短縮した。

(3) リファブチン: 健康成人にアトバコン懸濁液 750 mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300 mg を食後に 1 日 1 回 14 日間併用経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{ss} は併用で約 34% 低下し、t_{1/2} は約 14 時間短縮した。

(4) トリメトプリム/スルファメトキサゾール: 軽度～中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者にアトバコン懸濁液 1000 mg を 1 日 1 回、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (320/1600 mg を 1 日 3 回) を併用投与したときの血漿中アトバコンの C_{avg, ss} は単独群では 10.7 $\pm$ 5.9 μ g/mL、併用群では 10.6 $\pm$ 7.7 μ g/mL であった。

(5) ジドブジン: HIV 患者にアトバコン錠 750 mg を 12 時間ごと、ジドブジン 200 mg を 8 時間ごとに併用投与したときのアトバコンの C_{max, ss}、C_{min, ss} 及び C_{avg, ss} はいずれも併用による影響はみられなかった。一方、ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約 25% 低下し、AUC は約 33% 増加した。

(6) インジナビル: 健康成人にアトバコン懸濁液 750 mg を食後に 1 日 2 回、インジナビル 800 mg を 8 時間間隔で絶食下に 1 日 3 回 14 日間経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{ss}、C_{max, ss} 及び C_{min, ss} は併用でそれぞれ約 11、14 及び 14% 増加し、インジナビルの C_{min, ss} は約 23% 減少した。

(7) テトラサイクリン⁹⁾ 及びメトロクロプラミド: 血漿中アトバコン濃度はテトラサイクリンの併用で約 40% 低下した。また、血漿中アトバコンの C_{ss} は、メトロクロプラミドの併用で約 58% 低下した。

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

6. 生物学的同等性

外国人健康成人 43 例に、マラロン配合錠 2 錠及びマラロン小児用配合錠 8 錠をそれぞれ食後に単回経口投与した結果、下表のとおりであった (表-6)。

表-6 健康成人にマラロン配合錠及びマラロン小児用配合錠を食後に単回経口投与したときの PK パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	マラロン配合錠 (41 例)	マラロン小児用配合錠 (41 例)	幾何平均比 (90%信頼区間) ^{注1)}
アトバコン	C _{max} (μg/mL)	3.40	4.23	1.25 (1.14, 1.36)
	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	265.3	353.1	1.33 (1.25, 1.42)
プログアニル	C _{max} (ng/mL)	177.2	167.2	0.94 (0.89, 1.00)
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	1811	1923	1.06 (1.00, 1.12)

最小二乗幾何平均値

注 1) マラロン配合錠に対するマラロン小児用配合錠の幾何平均比

【臨床成績】

1. マラリア治療（海外臨床試験成績）

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

表-7 治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数(%)
ザンビア	熱帯熱マラリア 成人患者 (Semi-immune ^(注1))	本剤	80	80 (100)
		ピリメタミン/ス ルファドキシシン	80	79 (98.8)
タイ		本剤	79	79 (100)
メフロキシン		79	68 (86.1)	
ブラジル		本剤	74	73 (98.6)
		キニーネ+テト ラサイクリン	76	76 (100)
ガボン		本剤	63	62 (98.4)
		amodiaquine	63	51 (81.0)
フランス	熱帯熱マラリア 成人患者 (Non-immune ^(注2))	本剤	21	21 (100)
		halofantrine	18	18 (100)
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 ^(注1))	本剤	54	54 (100)
		chloroquine	23	7 (30.4)
		chloroquine+ピ リメタミン/スル ファドキシシン	32	28 (87.5)
		本剤	19	19 (100)
ペルー		chloroquine	13	1 (7.7)
		ピリメタミン/ス ルファドキシシン	7	7 (100)

注 1) Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

注 2) Non-immune：マラリア非流行地域に住んでいて免疫を持たない人

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者（3～12 歳）を対象とした 3 試験の成績を以下に示す（表-8）。

表-8 治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数(%)
タイ	熱帯熱マラリア小児 (5～12 歳) 患者(Semi-immune ^{注1)})	本剤	26	26 (100)
		halofantrine	83	75 (90.4)
ケニア	熱帯熱マラリア小児 (3～12 歳) 患者(Semi-immune ^{注1)})	本剤	92	87(95)
		amodiaquine	78	41(53)
ガボン	熱帯熱マラリア小児 (体重 5kg 以上 11kg 未満) 患者 (Semi-immune ^{注1)})	本剤	92	87(95)

注 1) Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

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

2. マラリア予防（海外臨床試験成績）

Chloroquine 耐性が知られているマラリア流行地域の健康成人 272 例を対象とした二重盲検比較試験（1 日 1 回 10 週間投与）における予防効果を以下に示す（表-9）。

表-9 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

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

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

熱帯熱マラリア感染の危険性がある 4～16 歳の健康小児 264 例を対象とした二重盲検比較試験（1 日 1 回 12 週間投与）における予防効果を以下に示す（表-10）。

表-10 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

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

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

マラリアに対して免疫を有しない健康成人 175 例を対象とした非対照非盲検試験（1 日 1 回 10 週間投与）において、1 例が原虫血症を発症したが、その 1 例は服薬遵守率が低かった。また、熱帯熱マラリア感染の危険性がある健康小児 330 例を対象とした二重盲検比較試験（1 日 1 回 12 週間投与）における予防効果を以下に示す。（表-11）

表-11 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

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

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児（3 歳以上）及び成人を対象に、本剤とメフロキンとの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。976 例が本剤及びメフロキンの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ 28 日及び 53 日であった。両群とも原虫血症を発症しなかった。有効性評価対象となった 951 例の最小・最大有効率を示す（表-12）。

表-12 最小・最大有効率 (ITT)

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

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

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児(14 歳以上)及び成人を対象に、本剤と chloroquine/プログアニルとの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。1022 例が本剤及び chloroquine/プログアニルの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ 26 日及び 47 日であった。本剤群では 1 例が原虫血症を発症し、卵形マラリアによるものであった。chloroquine/プログアニル群では 3 例が原虫血症を発症した。有効性評価対象となった 1013 例の最小・最大有効率を示す(表-13)。

表-13 最小・最大有効率 (ITT)

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

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

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

アトバコンの作用機序はマラリア原虫ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅲ (チトクローム bc₁、complex Ⅲ) の選択的阻害であり、熱帯熱マラリア原虫から分離したミトコンドリアのチトクローム c レダクターゼ活性を約 1 nM の EC₅₀ で阻害した⁽¹⁰⁾。この阻害作用を介してミトコンドリア電子伝達系とリンクしたジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼを阻害し、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⁽¹¹⁾。プログアニルの作用機序はジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) 阻害であり、活性代謝物である cycloguanil は 0.78 nM の K_i で阻害作用を示した⁽¹²⁾。プログアニルは DHFR 阻害作用により dTMP 合成などに必要な補酵素であるテトラヒドロ葉酸の産生を低下させ、DNA 合成を阻害することで抗マラリア原虫

活性を示す。このように、本剤は 2 種類の異なる作用機序に基づき抗マラリア原虫活性を示す。

2. 抗マラリア原虫活性

アトバコン及び cycloguanil はマラリア患者の血液から分離された熱帯熱マラリア原虫株に対して、*in vitro* でそれぞれ約 1~2^(13,14) 及び約 18~36 nM⁽¹⁵⁾ の IC₅₀ で抗マラリア原虫活性を示した。種々の薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫株に対するアトバコン及びプログアニルの *in vitro* での抗マラリア原虫活性は、併用により相乗的に増大した⁽¹⁶⁾。

3. 薬剤耐性

本剤の治療後にマラリアが再燃した 2 名の患者から本剤に対する耐性熱帯熱マラリア原虫株が分離されており^(17,18)、いずれの原虫株もチトクローム b 遺伝子にアトバコン耐性変異 (Y268N 及び Y268S) が検出され、1 株ではさらに cycloguanil 耐性の DHFR 遺伝子変異も検出された。アトバコンの単独治療後の再燃患者からアトバコンに対する感受性が顕著に低下し、チトクローム b 遺伝子のアトバコン結合領域に単一の変異 (Y268S) を持つアトバコン耐性熱帯熱マラリア原虫株が検出された^(19,20)。プログアニルに関しては、DHFR 遺伝子に cycloguanil 耐性の遺伝子変異を持つ臨床分離熱帯熱マラリア原虫株が増加しており、S108N の単一変異を持つ株は中等度耐性を示し、その変異に N51I、C59R 又は I164L の変異が 1 種類以上加わると高度耐性の傾向を示した^(21,22)。

【有効成分に関する理化学的知見】

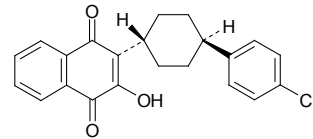
一般名：アトバコン (Atovaquone)

化学名：2-[trans-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone

分子式：C₂₂H₁₉ClO₃

分子量：366.84

構造式：



性 状：本品は黄色の粉末である。

融 点：221℃

分配係数：5.3 (1-オクタノール/水系)

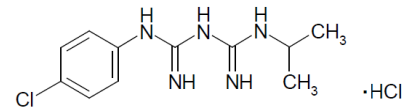
一般名：プログアニル塩酸塩 (Proguanil Hydrochloride)

化学名：1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)biguanide monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₆ClN₅·HCl

分子量：290.19

構造式：



性 状：本品は白色の結晶性の粉末である。

融 点：250~255℃

分配係数 (log P)：2.5 (1-オクタノール/水系)

【包装】

マラロン小児用配合錠：100 錠 (瓶)

マラロン配合錠：20 錠 (10 錠 x 2) PTP

【保険給付上の注意】

本剤を予防目的で使用した場合、保険給付されません。

【主要文献】

- 1) 井野比呂子ほか：日治療会誌, **61**, 335-342 (2013)
- 2) Wattanagoon Y, et al.: Br J Clin Pharmacol, **24**, 775-780 (1987)
- 3) Macgrath BG, et al.: Am Trop Med Parasitol, **40**, 493-506 (1946)
- 4) Patel SN, et al.: Expert Rev Anti Infect Ther, **3**(6), 849-861 (2005)
- 5) Rasmussen BB, et al.: Eur J Clin Pharmacol, **54**, 735-740 (1998)
- 6) Thapar MM, et al.: Eur J Clin Pharmacol, **58**, 19-27 (2002)
- 7) Edstein MD, et al.: Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, **90**, 418-421 (1996)

- 8) Edstein MD, et al.: Chemotherapy, **34**, 385-392 (1988)
9) Boggild AK, et al.: Am J Trop Med Hyg, **76**, 208-223 (2007)
10) Fry M, et al.: Biochem Pharmacol, **43**, 1545-1553 (1992)
11) Painter HJ, et al.: Nature, **446**, 88-91 (2007)
12) Ferone R, et al.: In: Peters W, Richards WHG, editor. Handbook of Experimental Pharmacology Vol.68/II Antimalarial Drugs II. Berlin Heidelberg New York Tokyo:Springer-Verlag, 207-221 (1984)
13) Gay F, et al.: Am J Trop Med Hyg, **56**, 315-317 (1997)
14) Basco LK, et al.: Am J Trop Med Hyg, **53**, 388-391 (1995)
15) Watkins WM, et al.: Ann Trop Med Parasitol, **78**, 273-278 (1984)
16) Canfield CJ, et al.: Exp Parasitol, **80**, 373-381 (1995)
17) Fivelman QL, et al.: Malaria Journal, **1**, 1-4 (2002)
18) Schwartz E, et al.: Clin Infect Dis, **37**, 450-451 (2003)
19) Looareesuwan S, et al.: Am J Trop Med Hyg, **54**, 62-66 (1996)
20) Korsinczy M, et al.: Antimicrob Agents Chemother, **44**, 2100-2108 (2000)
21) Basco LK, et al.: Mol Biochem Parasitol, **69**, 135-138 (1995)
22) Sirawaraporn W, et al.: Prot Natl Acad Sci USA, **94**, 1124-1129 (1997)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4－6－1 5

<http://jp.gsk.com>

® : 登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

マラリア

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がないため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. マラリア治療

アトバコン／プログアニル塩酸塩（本薬）の小児用配合錠のマラリア治療における有効性・安全性を評価するため、マラリア流行地域であるガボン（アフリカ）において、体重 5 kg 以上、11 kg 未満の小児マラリア患者を対象に第 III 相試験（MAL30013 試験）を実施した。本試験は非盲検ランダム化実薬対照比較試験であり、本薬の小児用配合錠と amodiaquine の治療効果を検討した。主要評価項目である投与 29 日目の治癒率は per-protocol 集団（PP 集団）において本薬群 95%、amodiaquine 群 53%であり、本薬群と amodiaquine 群の治癒率の差 42%（95%信頼区間：30-54%）は統計学的に有意（ $p<0.001$ ）なものであった（2.5.4.1.4.）。本試験の結果、合併症のない小児の急性熱帯熱マラリアに対して本薬は有効な治療薬であることが示された。

以上より、本薬の小児用配合錠においても成人及び体重 11 kg 以上の小児に用いる配合錠と同様に、マラリア治療に有効な治療薬であることが示された。

1.8.2.2.2. マラリア予防

本薬の小児用配合錠のマラリア予防における有効性・安全性を評価するために、ガボンにおいて健康小児を対象に第 III 相試験（MALB3003 試験）及び第 IV 相試験（MAL30015 試験）を実施した。また、マラリア非流行地域である欧州及びカナダにおいて、マラリア流行地域へ渡航する健康小児を対象に第 III 相試験（MAL30012 試験）を実施した。

MALB3003 試験は二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験であり、予防成功率は intent-to-treat 集団（ITT 集団）で本薬群 92%、プラセボ群 78%であり、本薬群の予防成功率はプラセボ群に比して有意に高かった（ITT 集団： $P=0.002$ ）（2.5.4.2.4.1.）。

MAL30015 試験も二重盲検ランダム化プラセボ対照比較試験であり、予防成功率は ITT 集団で本薬群 90%、プラセボ群 68%であった（2.5.4.2.4.2.）。安全性についても、予防期における本薬群とプラセボ群の有害事象発現率は、それぞれ 44%、42%と同程度であった（2.5.5.3.1.3.）。

これら 2 試験により、マラリア感染のリスクがある小児被験者に対して、本薬の 1 日 1 回投与は熱帯熱マラリア感染に対する予防効果を有することが示された。

MAL30012 試験は非盲検ランダム化実薬対照比較試験であり、主に本薬の安全性を評価するために実施された。治験薬投与期間の有害事象発現率は、本薬群 35%、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 41%と同程度であり、マラリアに対する免疫を持たない小児渡航者のマラリア予防における本薬の忍容性が示された（2.5.5.3.1.4.）。

以上より、本薬の小児用配合錠においても成人及び体重 40 kg を超える小児に用いる配合錠と同様に、マラリアに対し予防効果を有していることが示された。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠**1.8.3.1. 用法・用量**

以下に、本薬の小児用配合錠及び配合錠の用法・用量を治療／予防別に示した。小児用配合錠の追加により、記載変更が生じた箇所に下線を加えた。

治療：

成人

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

小児

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

5～8 kg : 125 mg/50 mg

9～10 kg : 187.5 mg/75 mg

11～20 kg : 250 mg/100 mg

21～30 kg : 500 mg/200 mg

31～40 kg : 750 mg/300 mg

>40 kg : 1000 mg/400 mg

予防：

成人

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

小児

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

11～20 kg : 62.5 mg/25 mg

21～30 kg : 125 mg/50 mg

31～40 kg : 187.5 mg/75 mg

>40 kg : 250 mg/100 mg

用法・用量に関連する使用上の注意

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

1.8.3.2. 設定根拠

外国人の急性熱帯熱マラリアの小児患者を対象とした母集団薬物動態（PK）解析により、体重がアトバコン及びプログアニルの経口クリアランスに大きく影響することが示されており（2.5.3.2.3.）、以前に報告された外国人の急性熱帯熱マラリアの小児及び成人患者を対象とした母集団 PK 解析の結果と概ね一致していた。これらの母集団 PK 解析の結果、並びにマラロンの安全性及び有効性から、本薬における用量は体重に基づき設定した。

1.8.3.2.1. 治療における用法・用量

小児における用量は、体重 50 kg の成人の治療用量（アトバコン 1000 mg＋プログアニル塩酸塩 400 mg）に相当する用量であるアトバコン 20 mg/kg＋プログアニル塩酸塩 8 mg/kg を基に設定した。すなわち、体重 5 kg 以上 9 kg 未満の小児には成人の 1/8 治療用量、9 kg 以上 11 kg 未満の小児には成人の 3/16 治療用量を 1 日 1 回 3 日間経口投与するレジメンで実薬対照非盲検試験（ガボン：MAL30013 試験）を実施した結果、合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者に対する本薬群の治療率は amodiaquine 群より高く、PP 集団において本薬群と amodiaquine 群の治療率の差は 42%（95%信頼区間：30-54%）と統計学的に有意（ $p < 0.001$ ）なものであった（2.5.4.）。このことから、本薬の小児用配合錠が適用となる推奨用法・用量は、体重 5～8 kg の小児には成人の 1/8 治療用量（小児用配合錠 2 錠）、9～10 kg の小児には成人の 3/16 治療用量（小児用配合錠 3 錠）を、1 日 1 回 3 日間経口投与とした。

1.8.3.2.2. 予防における用法・用量

小児における用量は、体重 50 kg の成人の予防用量（アトバコン 250 mg＋プログアニル塩酸塩 100 mg）に相当する用量であるアトバコン 5 mg/kg＋プログアニル塩酸塩 2 mg/kg を基に設定した。すなわち、体重 11～20 kg の小児には成人の 1/4 予防用量、21～30 kg の小児には成人の 1/2 予防用量、31～40 kg の小児には成人の 3/4 予防用量を、1 日 1 回 12 週間又は 7 日間食後に経口投与するレジメンで試験を実施した。

マラリア流行地域であるガボンにて健康小児を対象に実施した第 III 相試験（MALB3003 試験）及び第 IV 相試験（MAL30015 試験）において、本薬群の予防成功率は ITT 集団にてそれぞれ本薬群 92%及びプラセボ群 78%（ $P = 0.002$ ）、本薬群 90%及びプラセボ群 68%と、プラセボ群を上回った（2.5.4.）。また、主に本薬の小児用配合錠の安全性を評価するためにマラリア流行地域へ渡航する健康小児を対象に実施した第 III 相試験（MAL30012 試験）では、本薬群と実薬群（chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群）の有害事象発現率は、本

薬群 35%、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 41%と同程度であり、小児用配合錠の忍容性が示された (2.5.5.)。

このことから、本薬の小児用配合錠が適用となる推奨用法・用量は、体重 11～20 kg の小児には成人の 1/4 予防用量（小児用配合錠 1 錠）、21～30 kg の小児には成人の 1/2 予防用量（小児用配合錠 2 錠）、31～40 kg の小児には成人の 3/4 予防用量（小児用配合錠 3 錠）とした。

1.8.3.2.3. 本薬の小児用配合錠と配合錠の生物学的同等性

外国人の健康成人に本薬の小児用配合錠（アトバコン 62.5 mg 及びプログアニル塩酸塩 25 mg）8 錠又は配合錠（アトバコン 250 mg 及びプログアニル塩酸塩 100 mg）2 錠をそれぞれ単回経口投与したとき、血漿中アトバコンの最高血漿中濃度（C_{max}）、無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（AUC(0-inf)）及び最終測定点までの血漿中濃度—時間曲線下面積（AUC(0-t)）の比（90%CI）はそれぞれ約 125%（90%CI：1.14、1.36）、130%

（90%CI：1.21、1.40）及び 133%（90%CI：1.25、1.42）と生物学的同等性の基準をわずかに逸脱したものの、血漿中プログアニルの C_{max}、AUC(0-inf)及び（AUC(0-t)）の比

（90%CI）はそれぞれ約 94%（90%CI：0.89、1.00）、104%（90%CI：0.98、1.10）及び 106%（90%CI：1.00、1.12）と基準の範囲内であった (2.7.1.1.2.)。

したがって、小児用配合錠と配合錠の互換的使用を避けるため、用法・用量に関連する使用上の注意に、投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択する旨を記載することとした。

1.8.3.2.4. 食事及び嘔吐の影響

絶食下及び食後の健康成人男性 16 例にアトバコンの 2 種類の製剤（懸濁液及び錠剤）750 mg をそれぞれ単回経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}は摂食後には約 2.5～3.5 倍（算術平均値）に増加し、食後投与による吸収量の増加が認められた

(1.13.1.3.2.「マラロン[®]配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.1.1.1.)。日本人健康成人男性 10 例に配合錠 4 錠（アトバコン／プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg）を食後に単回経口投与した際の血漿中のアトバコン、プログアニル及びその代謝物である cycloguanil の薬物動態を検討した結果、アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の t_{max}（中央値）は、それぞれ 3、3 及び 6 時間であった (1.13.1.3.2.「マラロン[®]配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.2.2.4.)。このため、1 時間以内に嘔吐しても、さほど血中濃度は上昇しないことから、本薬を投与 1 時間以内に嘔吐した場合は再投与が可能と考えられた。

マラロン[®]配合錠承認申請時に使用した実薬対照比較第Ⅲ相試験においては、アトバコンの吸収への影響を少なくするため、アトバコン＋プログアニル塩酸塩群に割り付けられた患者は、可能な限り食事もしくは豆乳、オパールチン、ミロ等の乳飲料を摂食後 45 分以内に投与することとした [1.13.1.3.2.「マラロン[®]配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.3.1.2.2.

（治療）]。また、本薬は 1 日 1 回 3 日間の短期間の投与であり、服用後に嘔吐をした場合、吸収低下により効果が減弱する可能性があることから、上記併用群に割り付けられた患者は、投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は再投与することと規定した [1.13.1.3.2.「マラロン[®]配合

錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.3.1.2.2.（治療）］。一方、予防に関する第 III 相試験 2 試験（MALB3001 試験及び MALB3003 試験）に関しても、食後 45 分以内に本薬を服用することとした [1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.3.1.2.2.（予防）］。

以上より、アトバコンの吸収に食事による影響がみられ、食事や再投与による条件により本薬の評価がなされていることから、アトバコンの吸収への影響を少なくするため、用法・用量に関連する使用上の注意に下記の内容を記載することが妥当と判断した。

- 本薬の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに 1 日 1 回毎日定められた時刻に投与させること。
- 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本薬の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本使用上の注意（案）は、既承認のマラロン配合錠の添付文書内容に今回申請する内容の注意等について修正したものである。

今回の申請時点のマラロン配合錠添付文書（2015年3月改訂：第3版）より変更する部分を下線（ 部）、削除する部分を一重取り消し線（部）にて示した。なお、今回の申請後、マラロン配合錠添付文書（2016年1月改訂：第4版）として変更した箇所を二重下線（ 部）、削除する箇所を二重取り消し線（部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 〔共通（治療及び予防）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 〔予防の目的で投与する場合〕 重度の腎障害のある患者[本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。]	2015年3月改訂添付文書から変更なし。
効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がないため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高いため、他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。	2015年3月改訂添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）					設定根拠
用法・用量に関連する使用上の注意					(1) 投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を服用することが推奨されるため設定した。
(1) 投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択すること。 マラロン配合錠とマラロン小児用配合錠の生物学的同等性は示されていないので、1回用量に応じて下記のとおり の製剤の錠数を用いること。（「薬物動態」の項参照）					
＜治療に用いる場合＞					
	体重	1回用量			
		アトバコン/ブ ログアニル塩 酸塩	マラロン 小児用配 合錠	マラロン 配合錠	
小児	5～8kg	125mg/50mg	2錠	＝	
	9～10kg	187.5mg/75mg	3錠	＝	
	11～20kg	250mg/100mg	＝	1錠	
	21～30kg	500mg/200mg	＝	2錠	
	31～40kg	750mg/300mg	＝	3錠	
	≧40kg	1000mg/400mg	＝	4錠	
成人	＝	1000mg/400mg	＝	4錠	
＜予防に用いる場合＞					
	体重	1回用量			
		アトバコン/ブ ログアニル塩 酸塩	マラロン 小児用配 合錠	マラロン配 合錠	
小児	11～20kg	62.5mg/25mg	1錠	＝	
	21～30kg	125mg/50mg	2錠	＝	
	31～40kg	187.5mg/75mg	3錠	＝	
	≧40kg	250mg/100mg	＝	1錠	
成人	＝	250mg/100mg	＝	1錠	
(2) 本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに1日1回毎日定められた時刻に投与させること。					
(3) 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後1時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること（「重要な基本的注意」の項参照）。					

(2)、(3) 2015年3月改訂添付文書から番号のみ変更。

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く）〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。 (2) 本剤を予防に用いる場合には、渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること〔「その他の注意」の項参照〕。 (3) 意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。 (4) 本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的化学療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。 (5) 三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。 (6) 腎障害のある患者において、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお、重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合、副作用が発現する危険性が高いため、投与にあたっては、十分に観察すること（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。 (7) 下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 テトラサイクリン、メトクロプラミド、リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では、アトバコンの血中濃度が低下することから、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。また、プログアニルは主にCYP2C19で代謝される。 併用注意 （併用に注意すること）			2015年3月改訂添付文書から変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
クマリン系 抗凝固剤 ワルファリン等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。	
リファンピシン リファブチン	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約53%低下し、 $t_{1/2}$ は約33時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約34%低下し、 $t_{1/2}$ は約14時間短縮した。	機序は不明である。	
テトラサイクリン メトクロプラミド	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約40%低下した。また、メトクロプラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約58%低下した。	機序は不明である。	
ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約25%低下し、AUCは約33%増加した。	機序は不明である。	

使用上の注意（案）				設定根拠
	インジナビル	アトバコンとの併用によりインジナビルの $C_{min,ss}$ が有意に減少した（約 23% 減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。	
4. 副作用 <u>治療：</u> マラリアの成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 436 例中、202 例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 74 例（17%）、悪心 54 例（12%）、嘔吐 54 例（12%）、頭痛 44 例（10%）であった。 <u>（承認時）</u> マラリアの小児患者（3～12 歳）を対象とした海外臨床試験において、総症例 115 例中、27 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐 11 例（10%）、そう痒症 7 例（6%）であった。 <u>（承認時）</u> マラリアの小児患者（体重 5kg 以上 11kg 未満）を対象とした海外臨床試験において、総症例 100 例中、11 例（11%）に副作用が報告されている。その内訳は、下痢 6 例（6%）、嘔吐 2 例（2%）、咳嗽、そう痒症、便秘各 1 例（1%）であった。 <u>（承認時）</u> マラリア治療（成人及び 11kg 以上の小児）における を目的とした国内使用成績調査 において、7 例中 3 例（42.9%）に副作用が報告された。その内訳は、嘔吐 2 例（28.6%）、悪心、下痢、肝機能異常、蕁麻疹各 1 例（14.3%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。 <u>予防：</u> 健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 10 週間）において、総症例 381 例中、64 例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 18 例（5%）であった。 <u>（承認時）</u> 健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 12 週間）において、総症例 125 例中、52 例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 39 例（31%）、頭痛 17 例（14%）、嘔吐				小児を対象としたマラリアの治療及び予防の海外臨床試験結果の概要を追記した。 また、マラリアの治療及び予防を目的とした国内使用成績調査結果の概要を追記した。 また、副作用概要の記載時期を明記した。

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

使用上の注意（案）				設定根拠
(1) 重大な副作用 1)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.3%）、多形紅斑（頻度不明 ^{注1）} ）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞（頻度不明 ^{注1）} ）：重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。 3)アナフィラキシー（0.3%）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)汎血球減少症（頻度不明 ^{注1）} 、 ^{注2）} ）、 <u>無顆粒球症、白血球減少</u> （頻度不明 ^{注1）} ）：汎血球減少症、 <u>無顆粒球症、白血球減少</u> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。				(1) 1)、3) 副作用の発現頻度について、マラリアの治療及び予防を目的とした国内使用成績調査の結果を反映した。 なお、新たな副作用の追記はない。 2) 2015 年 3 月改訂（第 3 版）添付文書から変更なし。 4) 「無顆粒球症、白血球減少」は、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0112 第 1 号、平成 28 年 1 月 12 日付）に伴い変更した。
				(2) 副作用の発現頻度について、マラリアの治療及び予防を目的とした国内使用成績調査の結果を反映した。 なお、新たな副作用の追記はない。 「好中球数減少」は、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0112 第 1 号、平成 28 年 1 月 12 日付）に伴い削除した。
(2) その他の副作用				
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1）}	
血液			貧血、 好中球数減少	
過敏症			血管浮腫、血管炎	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	幻覚、頭痛、不眠症、浮動性めまい	
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、口内炎	腹痛、悪心・嘔吐、 下痢、口内炎 、胃障害、口腔内潰瘍形成	
皮膚		発疹、蕁麻疹	発疹、 脱毛 、蕁麻疹	

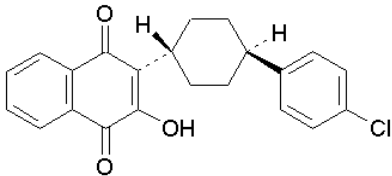
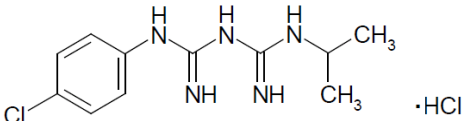
使用上の注意（案）					設定根拠
	その他		発熱	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、発熱、咳嗽	
注 1)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注 2)重度の腎障害患者で報告されている。					
5. 高齢者への投与 本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した（「薬物動態」の項参照）。一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。					2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。[アトバコン：ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約 6.5 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約 1.4 倍の血漿中濃度において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。] (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[アトバコン：動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。プログアニル：わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。] (3) 本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は、本剤投与中もサプリメントを継続して良い。	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 徴候・症状：アトバコン 31500 mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは、100～200 mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。 処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。
9. 適用上の注意 薬剤交付時：以下の点について指導すること。 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。
10. その他の注意 (1) アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 ヶ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓（右心房）の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。 (2) アトバコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。 (3) プログアニルの活性代謝物である cycloguanil（DHFR 阻害作用を有す）は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。 (4) マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段（防虫スプレー、蚊帳の使用など）も必要であることを説明し、注意を促すこと。	2015 年 3 月改訂添付文書から変更なし。

1.10. 毒薬・劇薬などの指定審査資料のまとめ

< 現行 >

化学名・別名	2-[<i>trans</i> -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（別名アトバコン）及びその製剤				1-(4-クロロフェニル)-5-(1-メチルエチル)ピグアニド（別名プログアニル）、その塩類及びその製剤																																																											
構造式																																																																
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1000 mg/400 mg）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250 mg/100 mg（1錠）～1000 mg/400 mg（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。 11～20 kg：250 mg/100 mg（1錠） 21～30 kg：500 mg/200 mg（2錠） 31～40 kg：750 mg/300 mg（3錠） >40 kg：1000 mg/400 mg（4錠） 予防： 通常、成人及び体重40 kg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250 mg/100 mg）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。																																																															
劇薬等の指定	毒薬：原体（プログアニル塩酸塩）、劇薬：製剤、処方箋医薬品：製剤																																																															
市販名及び有効成分・分量	原体：アトバコン及びプログアニル塩酸塩 製剤：マラロン配合錠（1錠中アトバコン250 mg及びプログアニル塩酸塩100 mg含有）																																																															
毒性	<アトバコン> <table><tr><td>単回投与</td><td colspan="2">概略の致死量（mg/kg）</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">マウス♂♀</td><td colspan="2">>1825</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">ラット♂♀</td><td colspan="2">>1825</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td>反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td colspan="2">主な所見（mg/kg/日）</td></tr><tr><td></td><td>ラット</td><td>13週</td><td>混餌</td><td>50, 200, 800</td><td>♂♀800</td><td colspan="2">≥50：被毛の桃色化 200：肝臓重量高値 800：赤血球系パラメータ低値</td></tr><tr><td></td><td>ラット</td><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>20, 100, 200, 500</td><td>♂♀500</td><td colspan="2">≥20：流涎、被毛桃色化・褐色化、糞の変化 500：網状赤血球数・比率の軽度高値</td></tr><tr><td></td><td>ラット</td><td>6ヵ月</td><td>経口</td><td>20, 100, 500</td><td>♂♀500</td><td colspan="2">≥20：血漿の桃色化 ≥20（♀）, ≥100（♂）：赤血球数低値、網状赤血球数高値 500：黄色便</td></tr></table>								単回投与	概略の致死量（mg/kg）		経口						マウス♂♀		>1825						ラット♂♀		>1825					反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）			ラット	13週	混餌	50, 200, 800	♂♀800	≥50：被毛の桃色化 200：肝臓重量高値 800：赤血球系パラメータ低値			ラット	3ヵ月	経口	20, 100, 200, 500	♂♀500	≥20：流涎、被毛桃色化・褐色化、糞の変化 500：網状赤血球数・比率の軽度高値			ラット	6ヵ月	経口	20, 100, 500	♂♀500	≥20：血漿の桃色化 ≥20（♀）, ≥100（♂）：赤血球数低値、網状赤血球数高値 500：黄色便	
単回投与	概略の致死量（mg/kg）		経口																																																													
	マウス♂♀		>1825																																																													
	ラット♂♀		>1825																																																													
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）																																																										
	ラット	13週	混餌	50, 200, 800	♂♀800	≥50：被毛の桃色化 200：肝臓重量高値 800：赤血球系パラメータ低値																																																										
	ラット	3ヵ月	経口	20, 100, 200, 500	♂♀500	≥20：流涎、被毛桃色化・褐色化、糞の変化 500：網状赤血球数・比率の軽度高値																																																										
	ラット	6ヵ月	経口	20, 100, 500	♂♀500	≥20：血漿の桃色化 ≥20（♀）, ≥100（♂）：赤血球数低値、網状赤血球数高値 500：黄色便																																																										

(続く)

毒性 (続き)	イヌ	3ヵ月	経口	20, 100, 200, 500	♂♀500	≥20 : 黄色便, 赤血球系パラメータ低値 ≥100 : 被毛汚れ(黄色/桃色化), 赤血球系パラメータ低値, 網状赤血球数・比率の高値
	イヌ	6ヵ月	経口	20, 100, 500	♂♀500	≥20 : 黄色便, 粘液・軟～水様便
	＜プログアニル塩酸塩＞					
	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)		経口		
	マウス			20		
	ラット			200		
	イヌ			>400		
	サル			>400		
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見 (mg/kg/日)
		ラット	2ヵ月	経口	30, 40, 50	30 ≥40 : 体重増加抑制 50 : 死亡
		イヌ	63/64日	経口	10, 20, 40, 80, 160	10 ≥20 : 死亡, 流涎, 嘔吐, 体重減少, 血液濃縮, 肝臓肥大, 胃粘膜充血
		サル	63/64日	経口	10, 20, 40, 80, 160	20 ≥40 : 死亡, 流涎, 体重減少, 血液濃縮, 肝臓肥大
＜マラロン配合錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩)＞						
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見 (mg/kg/日)
		ラット	1ヵ月	経口	20/8, 100/40, 500/200, 100/0, 0/200, 0/40	20/8 500/200, 0/200 : 痙攣, 振戦, 運動不活発, 運動失調, 死亡 100/40, 0/40 : 運動不活発, 被毛粗剛, ALT・AST・BUN上昇, 副腎・肝臓重量高値, 盲腸炎, 胃びらん, 腎尿細管拡張・鉍質円柱
		ラット	6ヵ月	経口	10/4, 20/8, 50/20, 0/20	- 全投薬群 : 体重低値, 好塩基性尿細管, 盲腸粘膜過形成
		イヌ	1ヵ月	経口	20/8, 50/20, 100/40, 100/0, 0/40	50/20 100/40, 0/40 : 自発運動低下, 脱水, 黄色嘔吐物, 流涎, 努力呼吸, 振戦, 不活発, 死亡, 摂餌量・体重減少, 赤血球系パラメータ・血小板数高値, ALP・BUN・クレアチニン・総ビリルビン・グルコース・血中 K・総胆汁酸の高値, 血中 Na・Cl の低値, 舌・頬粘膜・食道・胃の潰瘍・びらん, 小・大腸炎, 脾臓・胸腺・リンパ節萎縮, 骨髓細胞密度低下, 急性尿細管壊死, 尿細管拡張, 好塩基性尿細管

(続く)

毒性 (続き)	イヌ 6 ヶ月 経口 10/4, 20/8, 50/20, 50/0, 0/20 - 50/20, 0/20 : 嘔吐, 流涎, 下痢, 死亡, 摂餌量・体重減少, 赤血球低値, 骨髓細胞密度の低下, 胃腸炎・リンパ組織萎縮, 右心房線維性血管組織増殖, 間質性肺炎 20/8 : 軟/液状便, 赤血球低値 10/4, 20/8, 50/20, 0/20 : 胆管過形成, 胆嚢粘膜上皮細胞萎縮, 皮膚炎
副作用	【治療】 ・成人（熱帯熱マラリア感染小児（12 歳以上）及び成人患者を対象とした第Ⅲ相試験併合結果） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：46.3%（202/436 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：腹痛 74 例、悪心 54 例、嘔吐 54 例、頭痛 44 例、下痢 36 例等 ・小児（熱帯熱マラリア感染小児（3～12 歳）患者を対象とした第Ⅲ相試験併合結果） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：23.5%（27/115 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：嘔吐 11 例、そう痒症 7 例、脾腫 4 例、発疹 3 例、食欲減退 2 例、頭痛 2 例、動悸 2 例、腹痛 2 例、下痢 2 例等 【予防】 ・成人 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：16.8%（64/381 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：頭痛 18 例、腹痛 13 例、胃炎 7 例、下痢 5 例、消化不良 4 例、咳嗽 4 例等 ・成人及び小児（健康小児（3 歳以上）及び成人を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：30.2%（149/493 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 37 例、異常な夢 33 例、口腔内潰瘍形成 29 例、腹痛 27 例等 ・成人及び小児（健康小児（14 歳以上）及び成人を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：21.5%（110/511 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 27 例等 ・小児（健康小児（4～16 歳）を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：41.6%（52/125 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：腹痛 39 例、頭痛 17 例、嘔吐 9 例等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入

<追加>

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	治療： 成人 通常、1日1回アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mgを3日間、食後に経口投与する。 小児 通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として<u>下記の投与量</u>を1日1回3日間、食後に経口投与する。 5～8 kg：125 mg/50 mg 9～10 kg：187.5 mg/75 mg 11～20 kg：250 mg/100 mg 21～30 kg：500 mg/200 mg 31～40 kg：750 mg/300 mg >40 kg：1000 mg/400 mg 予防： 成人 通常、1日1回アトバコン/プログアニル塩酸塩として250 mg/100 mgを、マラリア流行地域到着24～48時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。 小児 通常、体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として<u>下記の投与量</u>を1日1回、マラリア流行地域到着24～48時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。 11～20 kg：62.5 mg/25 mg 21～30 kg：125 mg/50 mg 31～40 kg：187.5 mg/75 mg >40 kg：250 mg/100 mg
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アトバコン及びプログアニル塩酸塩 製剤：マラロン配合錠（1錠中アトバコン250 mg及びプログアニル塩酸塩100 mg含有） <u>マラロン小児用配合錠（1錠中アトバコン62.5 mg及びプログアニル塩酸塩25 mg含有）</u>
毒性	
副作用	【治療】 ・成人（熱帯熱マラリア感染小児（12歳以上）及び成人患者を対象とした第Ⅲ相試験併合結果） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：46.3%（202/436名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：腹痛74例、悪心54例、嘔吐54例、頭痛44例、下痢36例等 ・小児（熱帯熱マラリア感染小児（3～12歳）患者を対象とした第Ⅲ相試験併合結果） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：23.5%（27/115名）

(続く)

副作用 (続き)	副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：嘔吐 11 例、そう痒症 7 例、脾腫 4 例、発疹 3 例、食欲減退 2 例、頭痛 2 例、動悸 2 例、腹痛 2 例、下痢 2 例等 ・小児（マラリア感染小児（5 kg 以上 11 kg 未満）を対象とした第Ⅲ相試験） <u>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：11.0%（11/100 名）</u> <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 6 例、嘔吐 2 例等</u> ・マラリア治療を目的として本剤を投与した国内使用成績調査 <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：42.9%（3/7 名）</u> <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：嘔吐 2 例等（第 4 回安全性定期報告時）</u> 【予防】 ・成人 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：16.8%（64/381 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：頭痛 18 例、腹痛 13 例、胃炎 7 例、下痢 5 例、消化不良 4 例、咳嗽 4 例等 ・成人及び小児（健康小児（3 歳以上）及び成人を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：30.2%（149/493 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 37 例、異常な夢 33 例、口腔内潰瘍形成 29 例、腹痛 27 例等 ・成人及び小児（健康小児（14 歳以上）及び成人を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：21.5%（110/511 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 27 例等 ・小児（健康小児（4～16 歳）を対象とした第Ⅲ相試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：41.6%（52/125 名） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：腹痛 39 例、頭痛 17 例、嘔吐 9 例等 ・小児（健康小児（3～16 歳）を対象とした第Ⅲ相試験） <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：8.2%（9/110 名）</u> <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 4 例等</u> ・小児（健康小児（4～16 歳）を対象とした第Ⅳ相試験） <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：0.6%（1/165 名）</u> <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：嘔吐 1 例</u> ・マラリア予防を目的として本剤を投与した国内使用成績調査 <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の発現率：7.1%（24/339 名）</u> <u>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類：下痢 11 例等（第 4 回安全性定期報告時）</u>
会社	

下線部：追加・変更箇所

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	(Malarone Paediatric Tablets)Quality	1988年1月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第5部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.2						
MALB1002	A study to evaluate the bioequivalence of MALARONE tablets with proguanil hydrochloride supplied by [REDACTED] (reference) or [REDACTED] and a quarter-strength paediatric tablet	1996年11月 ～1997年1月	Glaxo Wellcome (UK)	海外	社内資料	参考
5.3.3.2						
115-123	Pharmacokinetics of atovaquone, proguanil, and cycloguanil after combination treatment of acute <i>P. falciparum</i> malaria in Thai children	1994年6月 ～1994年12月	Glaxo Wellcome (UK)	海外	社内資料	参考
5.3.3.5						
CM2002/00013/00	Population pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children and adult subjects with either acute malaria caused by <i>P. falciparum</i> or at risk of developing <i>P. falciparum</i> infection	2002年12月 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.1						
MAL30013	An Open-Label Comparative Study to Determine the Safety and Efficacy of MALARONE (Atovaquone and Proguanil Hydrochloride) Versus Amodiaquine in the Treatment of Acute <i>Plasmodium falciparum</i> Malaria in Children Weighing ≥ 5 and < 11 kg in Gabon	1999年1月 ～2000年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1						
MALB3003	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Suppressive Prophylactic Activity of MALARONE (atovaquone/proguanil) in Children at Risk of Developing Plasmodium falciparum Infection	1997年1月 ～1997年7月	Glaxo Wellcome (UK)	海外	社内資料	参考
MAL30015	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MALARONE (Atovaquone and Proguanil Hydrochloride) for the Prevention of <i>Plasmodium falciparum</i> Malaria in Gabonese Children, and the Effect on Antibody Response to Typhoid and Cholera Vaccines, Using MALARONE Pediatric Tablets Manufactured in Canada	2000年1月 ～2000年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
MAL30012	An International, Randomized, Open-Label Study to Compare the Safety and Efficacy of MALARONE (Atovaquone and Proguanil Hydrochloride) Versus Chloroquine and Proguanil Hydrochloride for Chemoprophylaxis Against Malaria in Non-Immune Pediatric Travelers	1999年5月 ～2000年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部 非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
- 5.3.5.2 非対照試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
- 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録