マラロン配合錠
製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

マラロン小児用配合錠
製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2.　緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

2.2.　緒言

アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制薬であるアトバコンと、マラリア予防薬として使用されてきたプログアニル塩酸塩を有効成分として含む抗マラリア薬である。

配合成分の一つであるアトバコンは、熱帯熱マラリア、三日熱及び卵形マラリアなどのマラリア原虫のミトコンドリアの電子伝達系複合体 III（チトクローム bc_1、complex III）の選択的阻害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* 合成を阻害する効果を有する[Painter, 2007]。

一方、プログアニル塩酸塩は主に活性代謝物の cycloguanil に代謝され、これが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。その結果、マラリア原虫の DNA 合成に必要なテトラヒドロ葉酸補因子が欠乏し、マラリア原虫の増殖を抑制すると考えられている。更に、プログアニル塩酸塩は DHFR 阻害作用とは別に、アトバコンのミトコンドリア内膜電位減弱作用を特異的に増強し、両薬剤の併用効果を高めると考えられている[Painter, 2007]。

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。

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考える。」との意見が出された。

上記意見を受け、グラクソ・スミスクライン社で小児用配合錠の開発について検討した結果、マラリア流行地域への小児帯同は現実的に行われていること、配合錠が適応を有していない低体重の小児に対して国内ではマラリア治療薬・予防薬ともに承認されていないこと、更に極めて少数例ではあるが低体重の小児マラリア感染例が報告されていることから、小児

用配合錠の開発に着手した。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、以下の用法・用量にて配合錠の用法・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。

用法・用量（下線部：追加・変更）

治療：

成人

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

小児

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

5～8 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、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 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、小児には体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。

11～20 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

2.2.1.　参考文献

Painter HJ, Morrisey JM, Mather MW, et al. Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage Plasmodium falciparum. *Nature.* 2007;446:88-91.

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. .