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）

2.5.　臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 04 2016 06:09:52

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. マラリアの病態と疫学 2

2.5.1.2. マラリアの治療 6

2.5.1.3. マラリアの予防 10

2.5.1.4. 本薬について 12

2.5.1.5. 本薬の開発の経緯 14

2.5.1.6. 承認申請に用いる資料 15

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 16

2.5.2.1. 背景及び概観 16

2.5.2.2. 結論 16

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 17

2.5.3.1. 背景及び概観 17

2.5.3.2. 臨床薬物動態試験 17

2.5.3.3. 結論 18

2.5.4. 有効性の概括評価 19

2.5.4.1. 治療効果の有効性評価 23

2.5.4.2. 予防効果の有効性評価 25

2.5.5. 安全性の概括評価 30

2.5.5.1. 安全性の評価方法 34

2.5.5.2. 全般的な曝露状況 34

2.5.5.3. 有害事象 35

2.5.5.4. 世界における市販後使用経験 39

2.5.5.5. 安全性の結論 39

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 41

2.5.7. 参考文献 44

2.5 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
ACT	アーテミシニン系薬剤を含む多剤併用療法
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATV	アトバコン
AUC(0-inf)	無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CDC	（米国）疾患管理予防センター
CI	信頼区間
CL/F	みかけの経口クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
DHFR	ジヒドロ葉酸レダクターゼ
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
ITT	治験薬の投与を受けたすべての被験者を含む集団
PHE	（英国）公衆衛生庁
PK	薬物動態
PP	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRG	プログアニル塩酸塩
SD	標準偏差

2.5.　臨床に関する概括評価

2.5.1.　　製品開発の根拠

アトバコン／プログアニル塩酸塩（本薬）の配合錠は GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）が開発した抗マラリア薬であり、海外ではマラリア治療及び予防の標準薬剤として位置づけられている。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（以下、熱帯病治療薬研究班）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 月に承認、2013 年 2 月より販売している。しかしながら、配合錠を小児に投与する際には体重を考慮する必要があり、治療では体重 11 kg 以上、予防では体重 40 kg 超の小児が対象となる[**マラロン®配合錠** Product Information, 2013]。そこで、より低体重の小児を対象としたマラリア治療及び予防投与を可能とするため、小児用配合錠の開発に着手することとした。

2.5.1.1.　マラリアの病態と疫学

2.5.1.1.1.　マラリアの病態

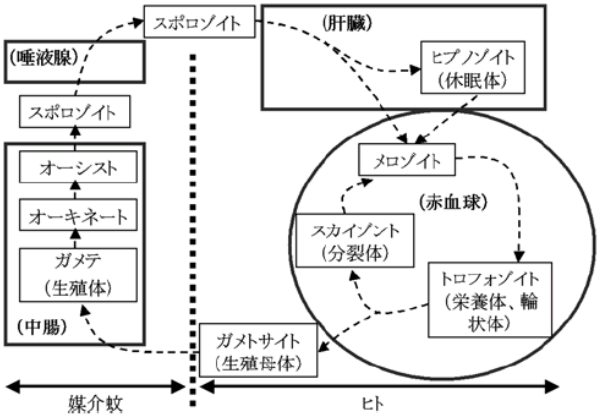
マラリアの種類

マラリアは，メスのハマダラカの刺咬により感染する原虫性疾患である。熱帯熱マラリア（原虫は *Plasmodium falciparum*）、三日熱マラリア（*P. vivax*）、卵形マラリア（*P. ovale*）、四日熱マラリア（*P. malariae*）の 4 種類がある。近年はこれに東南アジアのサルマラリア原虫（*P. knowlesi*）感染症を加えて、5 種類とすることもある[熱帯病治療薬研究班, *2014*]。

マラリアの感染メカニズム

マラリアの感染は、夜間吸血性のメスのハマダラカによって媒介される。蚊の刺咬によりスポロゾイト（唾液腺感染型虫体）として体内に入ったマラリア原虫は、血中から数分程度で速やかに肝細胞に侵入し、肝細胞内で一定期間かけて数千個に分裂・増殖してからメロゾイト（分裂小体）として血中に放出される。この過程は一次肝臓内ステージと呼ばれ、概ね潜伏期に要する必要最低時間に相当し、通常は 1〜3 週間である。続いて、血中に放出されたメロゾイトが赤血球内に侵入し、トロフォゾイト（輪状体、栄養体）を経てスカイゾント（分裂体）に成熟し、新たなメロゾイトを放出する。放出されたメロゾイトは新たな赤血球に侵入し、上記の過程を繰り返し（赤血球内サイクル）、感染が持続する（図 2.5.1-1）。一次肝臓内ステージでは無症状であるが、赤血球内サイクルにおいてマラリアの臨床症状が現れる。

三日熱及び卵形マラリアでは、別の経路として肝細胞内に潜伏するヒプノゾイト（休眠体）が形成され、これが一定期間後（通常は数週〜数ヵ月）に分裂・増殖を開始して血中に侵入すると、再燃をきたす。熱帯熱、四日熱及びサルマラリアでは休眠原虫は形成されず、基本的には赤血球のみの感染で終始する[大友 , 2010; 木村, 2008; 西浦, 2006; 水野, 2005; 美田, 2008, 川合, 2013]。



点線より左が媒介蚊、右がヒトの体内動態

図 2.5.1-1　マラリア原虫の生活環

Data source: [西浦, 2006]

マラリアの臨床症状

マラリアの最も特徴的な臨床症状は高熱で、スカイゾント（分裂体）を有する赤血球が多数破裂する時に生ずる。通常、全てのマラリアで発病当初は発熱が連日みられるが、熱帯熱マラリア以外のマラリア（非熱帯熱マラリア）では数日間経過すると原虫のステージが同調するため、三日熱及び卵形マラリアでは 48 時間、四日熱マラリアでは 72 時間ごとに、サルマラリアでは 24 時間ごとに熱発作を繰り返す。熱帯熱マラリアでは、ステージの同調がみられないので、連日（ときに 1 日で複数回）発熱が続く。発熱に伴い、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛などが生じ、消化器症状として悪心、嘔吐、下痢、腹痛、呼吸器症状として乾性咳嗽がみられることもある[熱帯病治療薬研究班, *2014*; 木村, 2008; 水野, 2005, 川合, 2013]。

非熱帯熱マラリアでは重症化することはまれであるが、熱帯熱マラリアは、重症化しやすく、発症してから 5〜6 日間無治療、あるいは不適切な治療で経過すると、けいれんや昏睡などの脳症、急性呼吸窮迫症候群／肺水腫、急性腎不全、重症貧血、循環不全によるショック、電解質異常、代謝性アシドーシスなどの重篤な症状や合併症を呈し（重症マラリア）、最終的に死に至ることがある[マラリア予防専門家会議, 2005; 熱帯病治療薬研究班, *2014*]。

マラリアに対する免疫を有さない小児が罹患した場合、病状の進展が早く、重症化しやすい傾向がある。一般的な初発症状は、不機嫌、活気低下、哺乳低下、不眠、顔色不良など、マラリアに典型的なものというよりは、いわゆる not doing well とみられることが多い。発熱は通常認められるが、微熱程度のこともある。熱型は多様で 1〜2 日の間に徐々に上昇する場合もあれば、突然 40℃を超える場合もあり、多くは持続性で不規則なことが多い。3 歳以下の小児ではけいれんの頻度も高く、熱性けいれんが脳性マラリアの初発症状の一つとなりうる。肝臓や脾臓は腫脹し、幼児は腹部不快感、学童は腫脹部位に一致した圧痛を訴えることが多い。時に急激な腫大による強い腹痛を訴えることもあり、急性腹症との鑑別が必要なこともある。脾腫は熱帯熱マラリアよりも三日熱マラリアで頻度が高く、その進行も早い。嘔吐や下痢もしばしば認められ、脱水に陥ることもあるが、重症化することは少ない。重症マラリアの病態についても、小児は成人と若干傾向が異なり、脳性マラリア、重症貧血、低血糖、反復する全身けいれん、代謝性アシドーシスなどは頻度が高く、循環虚脱・ショック、黄疸などはむしろ低い。ヘモグロビン尿症、腎不全、肺水腫、消化管出血などは認められないことが多い。播種性血管内凝固症候群（DIC）も末期を除き、小児ではまれである[水野, 2002]。

2.5.1.1.2.　　世界のマラリア

マラリアは熱帯・亜熱帯のアフリカ、中東、アジア、オセアニア、中南米の国々に広く分布している（図 2.5.1-2）。アフリカ、ニューギニア、ドミニカ共和国、ハイチでは熱帯熱マラリア原虫が、中米では三日熱マラリア原虫が多く生息している。南米、インド、東南アジア、オセアニアでは熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫がそれぞれ約半数の割合で生息している。四日熱マラリア原虫は、ほとんどの流行地域、特にサハラ以南のアフリカ全域で認められるが、他種に比べると少ない。卵形マラリア原虫はアフリカ以外で認めることはまれで、認められたとしても分離株の 1%に満たない[White, 2011]。更に近年、マレーシ

ア・ボルネオ島をはじめとする東南アジアの広い範囲でサルマラリアの感染例が報告されている[川合, 2013]。

大流行地（熱帯アフリカ地域やニューギニアの海岸地方）では、熱帯熱マラリア原虫の伝播が激しく起こっており、住民は毎日 1 回以上、感染ハマダラカの刺咬を受けているため、生涯を通じ反復感染している。このような地域ではマラリアの罹患率及び死亡率は小児期に非常に高く、若年小児における疾病負荷は大きい。一方、これらの地域の成人ではマラリア感染のほとんどが不顕性化（semi-immune）する[White, 2011]。

2012 年のマラリア患者数は 2 億 700 万人でそのうち 80%はアフリカ地域である。死亡者数は 62.7 万人と推計されているが、死亡者の 90%はアフリカ地域で、更に死亡者の約 77%は 5 歳未満の小児である[WHO, *2013*]。

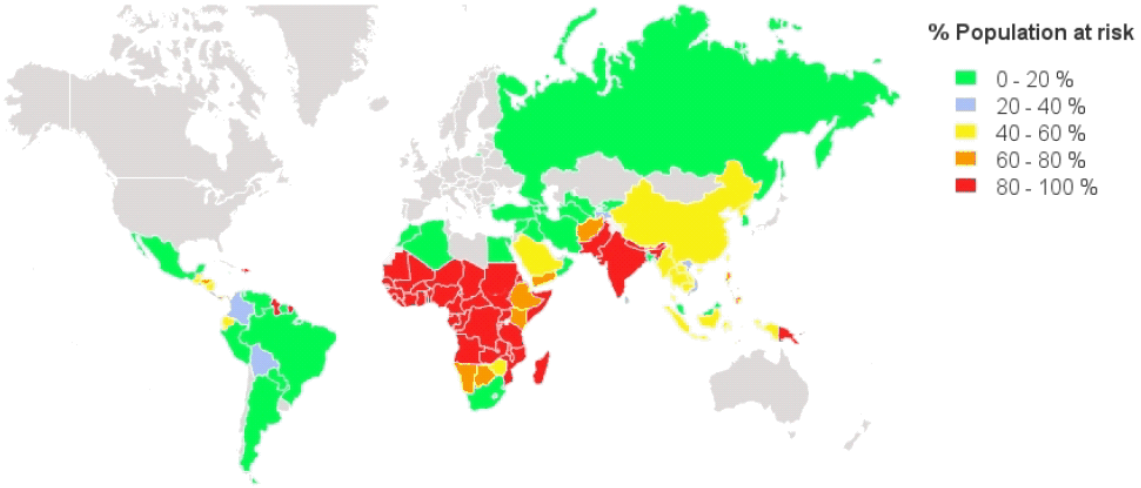


図 2.5.1-2　マラリア感染リスクの人口割合

Data source: [Medicines for Malaria Venture and WHO Global Malaria Programme, *2014*]

2.5.1.1.3.　日本のマラリア

日本では、かつて国内全土に三日熱マラリア、南西諸島に熱帯熱マラリアがみられた。南西諸島では終戦直後の 1945 年秋からその爆発的流行が起こり、3,000 人以上が死亡するという未曾有の被害を経験している[大友 , 2010]。1959 年に日本国内土着のマラリアは制圧されたが、その後、わが国の経済成長によってヒトの移動が盛んになり、日本人渡航者や外国人入国者の中で、流行地でマラリアに感染して潜伏期のうちに帰国（入国）し、わが国で発症する輸入マラリアの症例が 1980 年代から急増している[狩野 , 2013]。

マラリアは国内では第 4 類感染症に指定され、感染を診断した際には報告が義務付けられている。その報告例数は、1999 年～2001 年には年間 100 例を超えていたが、その後減少し、2007～2009 年までは 52～56 例で推移していた。2010 年に増加に転じ、2010 年 74 例、2011 年 78 例、2012 年 72 例と推移したものの、2013 年は 48 例と過去最低数を記録した（図 2.5.1-3）[国立感染症研究所, 2014]。

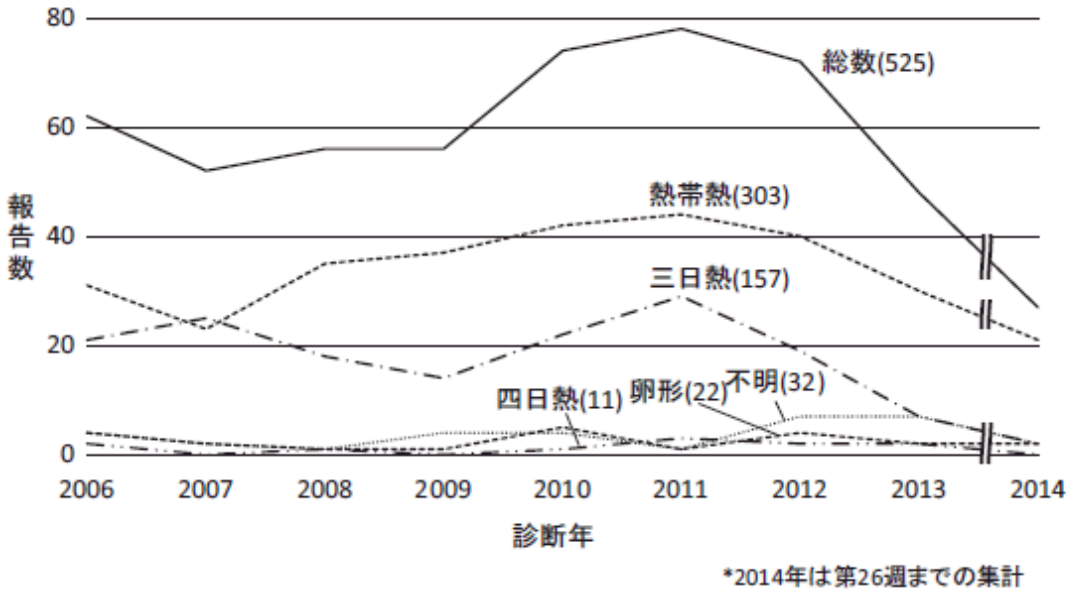


図 2.5.1-3　国内におけるマラリア症例報告数、2006～2014 年

Data source: [国立感染症研究所, 2014]

2006 年から 2014 年第 26 週までに報告された症例は 525 例であり、原虫種別では熱帯熱マラリアが 303 例（57.7%）と最も多く、三日熱マラリア 157 例（29.9%）、卵形マラリア 22 例（4.2%）、四日熱マラリア 11 例（2.1%）、不明は 32 例（6.1%）であった。また、全症例 525 例の年齢分布のうち、小児では 0～9 歳が 11 例（2.1%）、10～19 歳が 20 例（3.8%）であった。小児は一般的に重症化するリスクが高いことが知られているが、報告期間での報告例数は 10 歳未満が 11 例、10～19 歳が 20 例と極少数で、重症例もみられていない[国立感染症研究所, 2014]。

2.5.1.2.　マラリアの治療

2.5.1.2.1.　国内外におけるマラリア治療の現状

2.5.1.2.1.1.　海外の現状（ガイドライン）

ヒトに感染するマラリア原虫は、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、サルマラリア及び卵形マラリアの 5 種類があり、熱帯熱マラリア以外のマラリアは非熱帯熱マラリアと呼ばれている。熱帯熱マラリアは重症化し、死に至る場合もあるので、熱帯熱マラリアか非熱帯熱マラリアかの診断は重要である。また、臨床症状に応じて、軽症か重症かで治療方針が異なる。その他、感染した地域の薬剤耐性パターンも考慮の上で治療薬を選択する必要がある。以下に、米国 Centers for Disease Control and Prevention（CDC）マラリア治療ガイドライン[CDC, 2013]を概説する（表 2.5.1-1）。

合併症のないマラリア治療

Chloroquine 感受性地域（パナマ運河より西の中南米、ハイチ、ドミニカ共和国、中東）での熱帯熱あるいは原虫が未確認のマラリア感染の場合、chloroquine の経口投与を行う。Chloroquine に代わる治療としては、hydroxychloroquine が使用できる。

Chloroquine 耐性地域での熱帯熱あるいは原虫が未確認のマラリア感染の場合、最初に選択するのは本薬又は artemether/lumefantrine である。これらに代わる選択肢は、ドキシサイクリン、テトラサイクリン又はクリンダマイシンのいずれかと quinine sulfate との併用である。Quinine による治療は、感染地域が東南アジアの場合は 7 日間、アフリカ又は南米の場合は 3 日間の治療が必要とされている。これらに続く治療の選択肢としてメフロキンがあるが、重篤な精神神経症状の副作用を引き起こす頻度が高いため、他の治療法がどうしても使用できない場合に限るべきである。

四日熱マラリア原虫は chloroquine 耐性が知られていないため、chloroquine を使用する。もしくは、hydroxychloroquine が使用できる。

三日熱マラリアと卵形マラリアの場合、薬剤耐性原虫が広く蔓延しているパプアニューギニア又はインドネシアを除き、chloroquine 又は hydroxychloroquine を使用する。ミャンマー、インド及び中南米でもまれに chloroquine 耐性が報告されているが、最初の選択肢は chloroquine である。パプアニューギニア又はインドネシアでの三日熱マラリア感染の場合は、ドキシサイクリン又はテトラサイクリンのいずれかと quinine sulfate の併用、又は本薬、あるいはメフロキンを使用する。三日熱マラリア及び卵形マラリアでは、原虫が肝細胞内にヒプノゾイトを形成するので、根治治療として primaquine を服用する。

重症マラリア

重症な患者には、マラリア原虫の種に限らず、非経口の抗マラリア薬による積極的治療を行う。抗マラリア薬の経口投与による治療は勧められない。たとえ、最初の血液塗抹標本でマラリア原虫が検出されなくても、重症マラリアが強く疑われる場合には、非経口の抗マラリア薬の治療を行う。非経口の抗マラリア薬としては、quinidine gluconate の注射薬がある。Quinidine gluconate が手に入らなかった場合、研究用薬として artesunate 注射薬もある。

表 2.5.1-1　米国 CDC マラリア治療ガイドライン

薬剤	用法・用量（成人）	用法・用量（小児）
合併症のない熱帯熱あるいは原虫が未確認のマラリア（chloroquine 耐性又は不明の地域）		
本薬	成人用錠剤（アトバコン 250 mg/プログアニル塩酸塩 100 mg）4 錠を 1 日 1 回 3 日間経口投与。	1 日 1 回 3 日間経口投与。体重に応じて用量を調節する。 5-8 kg：小児用錠剤（アトバコン 62.5 mg/プログアニル塩酸塩 25 mg）2 錠/日 9-10 kg：小児用錠剤 3 錠/日 11-20 kg：成人用錠剤（アトバコン 250 mg/プログアニル塩酸塩 100 mg）1 錠/日 21-30 kg：成人用錠剤 2 錠/日 31-40 kg：成人用錠剤 3 錠/日 ＞40 kg：成人用錠剤 4 錠/日
Artemether/lumefantrine	Artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg の合剤を体重に応じて初回、8 時間後及び続く 2 日間は 1 日 2 回の計 6 回経口投与。 5-＜15 kg：1 錠/回 15-＜25 kg：2 錠/回 25-＜35 kg：3 錠/回 ≧35 kg：4 錠/回	
Quinine sulfate	キニーネ塩基として 542 mg を、1 日 3 回 3 日間あるいは 7 日間経口投与。 下記のいずれかの薬剤と併用。 ドキシサイクリン：100 mg、1 日 2 回 7 日間経口投与。 テトラサイクリン：250 mg、1 日 4 回 7 日間経口投与。 クリンダマイシン：20 mg/kg/日を 1 日 3 回に分け 7 日間経口投与。	キニーネ塩基 8.3 mg/kg を、1 日 3 回 3 日間あるいは 7 日間経口投与。 下記のいずれかの薬剤と併用。 ドキシサイクリン：1 回 2.2 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間経口投与。 テトラサイクリン：25 mg/kg/日を 1 日 4 回に分け 7 日間経口投与。 クリンダマイシン：20 mg/kg/日を 1 日 3 回に分け 7 日間経口投与。
メフロキン	メフロキン塩酸塩として初回に 750 mg、その 6-12 時間後に 500 mg を経口投与。	メフロキン塩酸塩として初回に 15 mg/kg、その 6-12 時間後に 10 mg/kg を経口投与。
合併症のない熱帯熱あるいは原虫が未確認のマラリア（chloroquine 感受性地域）		
Chloroquine	Chloroquine 塩基として初回 600 mg、6、24、48 時間後に 300 mg 経口投与。	Chloroquine 塩基として初回 10 mg/kg、6、24、48 時間後に 5 mg/kg 経口投与。
Hydroxychloroquine	Hydroxychloroquine 塩基として初回 620 mg、6、24、48 時間後に 310 mg 経口投与。	Hydroxychloroquine 塩基として初回 10 mg/kg、6、24、48 時間後に 5 mg/kg 経口投与。
合併症のない三日熱又は卵形マラリア		
Primaquine	上記 chloroquine 又は hydroxychloroquine に加え、primaquine 塩基として 30 mg/日を 1 日 1 回 14 日間経口投与。	上記 chloroquine 又は hydroxychloroquine に加え、primaquine 塩基として 0.5 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間経口投与。
合併症のない三日熱マラリア（chloroquine 耐性地域）		
Quinine sulfate	Quinine sulfate とドキシサイクリン又はテトラサイクリンを併用し、更に primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。	Quinine sulfate とドキシサイクリン又はテトラサイクリンを併用し、更に primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。
本薬	本薬の配合錠と primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。	本薬の配合錠と primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。
メフロキン	メフロキンと primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。	メフロキンと primaquine を併用（いずれも用法・用量は上述の通り）。
重症マラリア		
Quinidine gluconate	Quinidine gluconate 塩基として 6.25 mg/kg を 1-2 時間かけて点滴静注し、その後、0.0125 mg/kg/min で 24 時間の持続点滴静注。あるいは、15 mg/kg を 4 時間かけて点滴静注し、その後、8 時間ごとに 7.5 mg/kg を 4 時間かけて点滴静注。 ドキシサイクリン、テトラサイクリン、あるいはクリンダマイシンと併用する。経口投与が難しいようであれば点滴静注。	
Artesunate	研究用薬として artesunate の使用が可能。Artesunate の使用に引き続き、本薬の配合錠、ドキシサイクリン（妊婦はクリンダマイシン）、あるいはメフロキンを服用。	

Data source: CDC Guidelines for Treatment of Malaria in the United States[CDC, 2013]

2.5.1.2.1.2.　国内の現状

現在国内で抗マラリア薬として承認されている薬剤は本薬の配合錠（マラロン®配合錠）、キニーネ塩酸塩水和物、及びメフロキン塩酸塩錠の 3 剤である。これらはいずれも海外で標準治療薬とされている薬剤であるが（表 2.5.1-1）、これら以外にも海外で標準治療薬とされており、国内未承認薬である artemether/lumefantrine 配合錠、グルコン酸キニーネ注射薬、アーテスネート座薬、chloroquine phosphate 錠、primaquine hydrochloride 錠は、国内では熱帯病治療薬研究班が保管し、既承認薬の禁忌に該当する場合、経口薬が使用できない場合、又は重症マラリアに相当する場合に限り、研究班参加施設で投与可能である。感染した地域、マラリア原虫の種類、重症度などを考慮し、以下に示すような治療薬が推奨されている（表 2.5.1-2）[熱帯病治療薬研究班, *2014*]。

表 2.5.1-2　熱帯病治療薬研究班推奨抗マラリア薬

薬剤	用法・用量（成人）	用法・用量（小児）	適応地域/使用時の注意等
合併症のない熱帯熱マラリア			
本薬（マラロン®配合錠）	1 日 1 回 4 錠を 3 日間、食後に経口投与する。	体重に応じて、以下の投与量を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。 11～20 kg：アトバコン 250 mg/プログアニル塩酸塩 100 mg（1 錠） 21～30 kg：アトバコン 500 mg/プログアニル塩酸塩 200 mg（2 錠） 31～40 kg：アトバコン 750 mg/プログアニル塩酸塩 300 mg（3 錠） > 40 kg：アトバコン 1000 mg/プログアニル塩酸塩 400 mg（4 錠）	－
メフロキン塩酸塩（メファキン「ヒサミツ」錠 275）	初回 750 mg 塩基（3 錠）、6～24 時間後に 500 mg 塩基（2 錠）を経口投与する	－	タイ国境地帯ではメフロキン耐性が報告されているため、同地で感染したと推定される患者には使用を避ける。
キニーネ塩酸塩水和物（塩酸キニーネ「ホエイ」）	1 回 500 mg を 1 日 3 回、7 日間経口投与する。	－	ドキシサイクリン 1 回 100 mg を 1 日 2 回、又はクリンダマイシン 1 回 600 mg を 1 日 3 回 7 日間併用する（保険適用外）。
artemether/lumefantrine（Riamet 配合錠）*	1 回 4 錠を 1 日 2 回・3 日間、食後に経口投与する。	－	－
重症マラリア			
グルコン酸キニーネ注射薬（Quinimax 注）*	キニーネ塩基として 8 mg/kg を 8 時間毎に 4 時間以上かけて点滴投与する。ローディング（初回倍量投与：16 mg 塩基）が一般に勧められるが、キニーネ、又はメフロキンが既に投与されている場合には行わない。	－	キニーネの副反応は、シンコニズム（耳鳴、高音性難聴、嘔気、めまい）、低血糖（インスリン分泌促進による）、QT 延長などの不整脈が代表的である。特に高齢及び心疾患がある患者では、心電図モニターが必要である。
アーテスネート座薬（Plasmotrim Rectocaps）*	200 mg を 1 日 1～2 回投与する。	4 mg/kg を 1 日 1～2 回投与する。	重症マラリアにおける効果はキニーネ注射薬に比べるとエビデンスに乏しい。

薬剤	用法・用量（成人）	用法・用量（小児）	適応地域/使用時の注意等
非熱帯熱マラリアの急性期治療			
本薬（マラロン®配合錠）	（合併症のない熱帯熱マラリアを参照）	（合併症のない熱帯熱マラリアを参照）	－
メフロキン塩酸塩（メファキン「ヒサミツ」錠 275）			熱帯熱マラリアの治療より少ない体重 1 kg あたり 15 mg の投与量でよいとする報告がある
キニーネ塩酸塩水和物（塩酸キニーネ「ホエイ」）			－
リン酸クロロキン（Avloclor 錠）*	体重 1 kg あたり 25 mg を 3 日間に分けて投与する。	－	－
三日熱・卵形マラリアにおける根治療法			
リン酸プリマキン（Primaquine 錠）*	成人には 15 mg 塩基を 1 日 1 回食後に 14 日間投与する	－	G6PD 欠損症の患者では、溶血発作の生じる可能性があるため、プリマキンは使用禁忌となっている。また、プリマキンに感受性が低下している三日熱マラリア原虫が報告されている。大洋州におけるチェソン株が有名だが、東南アジア、南米などでも報告がある。このため、三日熱マラリアにおいては，1 日 30 mg 塩基の投与が勧められる。卵形マラリア原虫については、プリマキン感受性の低下は知られていない。

－：関連する記載なし
*：国内未承認、熱帯病治療薬研究班保管薬
Data source: [熱帯病治療薬研究班, *2014*]

2.5.1.2.2.　小児のマラリア治療の現状

現在、国内で承認されている抗マラリア薬のうち、小児のマラリア治療の適応を有する薬剤は本薬の配合錠のみである[**マラロン®配合錠** Product Information, 2013]。

メフロキンは海外ガイドラインでは小児への投与が推奨されているものの（表 2.5.1-1）、国内では小児に対する適応を有しておらず、低出生体重児、新生児、乳児への投与は禁忌とされている[**メファキン「ヒサミツ」錠 275** Product Information, 2013]。キニーネも海外ガイドラインでは小児への投与が推奨されているものの（表 2.5.1-1）、国内では小児に対する適応を有していない[**塩酸キニーネ「ホエイ」** Product Information, 2013]。また、適応外で使用せざるを得ない場合であっても、ドキシサイクリン又はクリンダマイシンを併用する必要があるが、両薬剤ともマラリアに対する適応を有しておらず、ドキシサイクリンは小児（特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児等）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがあるので、他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみに投与が限られる。更に、キニーネは苦みがあり、小児に投与する際には内服量や回数が多いことなども問題となる[氏家, 2013]。

一方、唯一小児に適応を有している配合錠も、その適応は体重 11 kg 以上であり、これより低体重の小児の治療投与に関する用法・用量は含まれていない[**マラロン®配合錠** Product Information, 2013]。

2.5.1.3.　マラリアの予防

2.5.1.3.1.　国内外におけるマラリア予防の現状

2.5.1.3.1.1.　海外の現状

2.5.1.3.1.1.1.　WHO によるマラリア流行地域別予防手段

マラリア予防の具体的方法には、防蚊対策、予防内服、スタンバイ治療の 3 種類がある。防蚊対策は基本的手段であり、マラリア流行地へ出かける全ての人に勧められる。更に、マラリア、特に熱帯熱マラリア罹患のリスクが高い場合は予防内服が勧められ、リスクが低い場合はスタンバイ治療が勧められる。スタンバイ治療とは、マラリアを疑わせる発熱があり、迅速に医療機関を受診できない場合に、緊急避難的に自らの判断で抗マラリア薬を服用することをいう。WHO はマラリア流行地を 4 種類に分類し、マラリアリスク地域別予防手段を示している（表 2.5.1-3）[WHO, 2012]。

表 2.5.1-3　マラリアのリスク分類と推奨される予防手段

分類	マラリアのリスク	予防手段
Type I	マラリアの伝播は非常に限定的	防蚊対策のみ
Type II	三日熱マラリアのみ	防蚊対策及び chloroquine の予防内服 [1]
Type III	Chloroquine 及びピリメタミン/スルファドキシン耐性が報告されている熱帯熱マラリア	防蚊対策及びアトバコン/プログアニル又はドキシサイクリン又はメフロキンによる予防内服（副作用及び禁忌に応じて選択）[1]
Type IV	多剤耐性が報告されている熱帯熱マラリア	防蚊対策及びアトバコン/プログアニル又はドキシサイクリン又はメフロキンによる予防内服（薬剤耐性のパターン、副作用及び禁忌に応じて選択）[1, 2]

1. マラリア感染のリスクが非常に低い農村地域への旅行の場合は、防蚊対策とスタンバイ治療の組合せも可
2. 多剤耐性マラリアの地域では、メフロキンでの予防は推奨されない。現時点では、カンボジア、ミャンマー南東部、及びタイが含まれる。

Data source: [WHO, 2012]

2.5.1.3.1.1.2.　推奨される予防薬（各種ガイドライン）

WHO ガイドライン以外にも、米国 CDC 予防ガイドライン[CDC, 2012]、英国 PHE マラリア予防ガイドライン[PHE, 2014]において下記のマラリア予防内服薬が推奨されている（表 2.5.1-4）。

表 2.5.1-4　マラリア予防内服薬

一般名	用法・用量	地域	曝露前後の服用	
			前	後
本薬の配合錠	毎日 1 回 1 錠(アトバコン:250 mg/プログアニル塩酸塩:100 mg)経口投与	Chloroquine 耐性あるいはメフロキン耐性熱帯熱マラリア生息地域	1～2 日前から	7 日後まで
Chloroquine	毎週 1 回 chloroquine 塩基として 300 mg 経口投与	Chloroquine 感受性熱帯熱マラリア生息地域	1～2 週前から	4 週後まで
プログアニル塩酸塩 *PHE、WHO のみ	毎日 1 回 200 mg 経口投与。	Chloroquine 感受性熱帯熱マラリア生息地域	1～2 日前から	4 週後まで

一般名	用法・用量	地域	曝露前後の服用	
			前	後
	上記 chloroquine と併用すること。			
Chloroquine/プログアニル塩酸塩 *PHE、WHO のみ	毎日 1 回 1 錠（chloroquine:100 mg/プログアニル塩酸塩:200 mg）経口投与	Chloroquine 感受性熱帯熱マラリア生息地域	1 日もしくは 1 週前から	4 週後まで
ドキシサイクリン	毎日 1 回 100 mg 経口投与	Chloroquine 耐性あるいはメフロキン耐性熱帯熱マラリア生息地域	1～2 日前から	4 週後まで
メフロキン	毎週 1 回メフロキン塩基として 250 mg 経口投与	Chloroquine 耐性熱帯熱マラリア生息地域	少くとも 1～2 週前から	4 週後まで
Primaquine *CDC のみ	毎日 1 回 primaquine 塩基として 30 mg 経口投与	三日熱マラリア生息地域	1～2 日前から	7 日後まで

Data source: WHO; [WHO, 2012], PHE; [PHE, 2014], CDC; [CDC, 2012]

2.5.1.3.1.2.　国内の現状

海外ガイドラインで推奨されている薬剤（表 2.5.1-4）の中で、国内で予防薬として処方できるのは、本薬の配合錠、メフロキンとドキシサイクリンである。ドキシサイクリンは、抗マラリア薬として未承認であるが、適応外使用で予防のために処方されることがある。

2.5.1.3.2.　小児のマラリア予防の現状

小児のマラリア予防に関して、WHO International travel and health 2012 や Guidelines for Malaria Prevention in Travellers from the United Kingdom では、マラリア流行地域への小児の渡航を控えるよう勧告している[WHO, *2012*; PHE, 2014]。国内のマラリア予防ガイドラインも同様であり、マラリア流行地への小児の帯同は避けるべきとされている[マラリア予防専門家会議, 2005]。

現在、国内で承認されている抗マラリア薬のうち、小児のマラリア予防の適応を有する薬剤は本薬の配合錠のみである[**マラロン®配合錠** Product Information, 2013]。メフロキンは海外では小児のマラリア予防に使用されているが、国内では小児のマラリア予防の適応を有しておらず、低出生体重児、新生児、乳児への投与は禁忌とされている[**メファキン「ヒサミツ」錠 275** Product Information, 2013]。また、ドキシサイクリンも小児のマラリア予防の適応を有しておらず、更にドキシサイクリンは小児等、特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児等に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがあるので、小児のマラリア予防には適していない。一方、唯一小児のマラリア予防の適応を有している配合錠も、その適応は体重 40 kg 超であり、これ以下の体重の小児は適応に含まれていない[**マラロン®配合錠** Product Information, 2013]。

2.5.1.4.　本薬について

2.5.1.4.1.　薬理学的分類

本薬の配合錠は、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。国内ではマラロン®配合錠として 2012 年 12 月に承認され、2013 年 2 月より販売されている。

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]。

2.5.1.4.2.　特徴

前述のように、アトバコン及びプログアニル塩酸塩の抗マラリア活性の作用機序はどちらも DNA 合成阻害であることから、DNA 合成レベルが高い分裂期にある一次肝臓内ステージのスポロゾイトや赤血球内サイクルのマラリア原虫に対して抗マラリア活性を示すと考えられる。また、これらの作用機序は従来の抗マラリア薬とは異なっているため、本薬は交差耐性を示さず、他の薬剤に対して耐性を獲得したマラリア原虫にも有効である。更には、配合剤であるため、薬剤耐性の獲得頻度が単剤に比べて低くなることが期待される[山田, 2000]。

2.5.1.4.3.　本薬耐性マラリアの分布

本薬に含まれるプログアニル塩酸塩については、マラリアが流行している全ての地域において耐性マラリアの出現が問題となり、現在ではマラリア治療薬として単剤を使用することは推奨されていない。また、アトバコンは耐性化を誘導しやすいため、単剤でマラリア治療には使用されていない。一方、本薬については、耐性マラリアの症例報告はあるものの、大規模な発生は報告されていない[WHO, 2010]。

1993～1996 年にアフリカ、東南アジア、南米のマラリア流行地域を含む 8 ヵ国で実施した本薬の配合錠の実薬対照比較第 III 相臨床試験（マラリア治療試験）8 試験では、アトバコン／プログアニル配合錠を投与した総症例 471 例のうち薬剤耐性原虫による感染が示唆された症例は、ケニアで実施された試験に登録された 1 例のみであった（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.5.4.1.5.1.1 参照）。

上記臨床試験から現在までに、配合錠の耐性マラリア感染に関する報告は複数あるが、そのほとんどは症例報告であり、大規模な耐性マラリア蔓延は報告されていない。

また、薬剤耐性化の指標の一つと考えられている臨床試験での治療失敗率については、上記臨床試験では 0～6.2%であり、上記臨床試験以降 2001 年から 2009 年にエチオピア、タイ、カンボジア、ベトナムで実施された本薬配合錠の臨床試験（0～6.7%）と同程度であった（表 2.5.1-5）。

以上より、近年の配合錠耐性マラリアの分布状況が臨床試験実施当時と変わっていないのか否かに関して、臨床試験実施当時から現在までほぼ変化していないことが推察される。

表 2.5.1-5　臨床試験実施当時以降の本薬治療失敗率の推移

試験実施国	実施時期（年）	治療失敗率（%）
ベトナム	2001～2002	5.2
タイ	2004～2005	2.2
エチオピア	2006～2006	6.7
カンボジア	2008～2009	0.0

Data souce: [WHO, 2010]

古くから世界各国で主要なマラリア治療薬として使用されてきた chloroquine、ピリメタミン／スルファドキシン、メフロキンについては、本薬の第 III 相臨床試験実施当時、既に耐性マラリアについて報告されており、WHO の報告ではその当時以降もいずれの耐性マラリアもその分布が不変であるか拡大していることが示唆されている[WHO, 2005]。更に近年、artemisinin 耐性熱帯熱マラリアがカンボジア、ミャンマー、タイ及びベトナムのメコン河流域で確認されている[WHO, *2013*]。WHO がマラリア治療の第一選択薬として強く推奨している ACT（Artemisinin-based combination therapies）は、artemisinin と併用する薬剤に対する感性がマラリア原虫に残っている限り、臨床的に有効であると考えられている。しかしながら、カンボジアのパイリンでは ACT で artemisinin と併用される各種薬剤に耐性を有するマラリア原虫が確認されており、ACT の治療失敗率が高いことから、本薬の配合錠の使用が推奨されている[WHO, *2013*]。

本薬の配合錠は他剤に耐性を有するマラリアに対する有効性も確認されており、現在の耐性分布状況を考慮しても、臨床的有用性は高いと考えられる。

2.5.1.4.4.　位置付け

2.5.1.4.4.1.　マラリア治療効果

現在、国内で承認されている、小児マラリア治療の適応を有する抗マラリア薬は本薬の配合錠のみであるが、体重 11 kg 以上の小児のみの適応である。小児用配合錠は体重 5 kg 以上、11 kg 未満の低体重の小児への治療投与を可能にする製剤となる。なお、配合錠の投与時と同様、重症化して経口投与が困難な場合には、グルコン酸キニーネ注射薬など国内未承認薬による対応が必要となる（表 2.5.1-2）。

2.5.1.4.4.2.　マラリア予防効果

治療同様、現在、国内で承認されている小児のマラリア予防の適応を有する抗マラリア薬は本薬の配合錠のみであるが、体重 40 kg 超の小児のみの適応となっている。したがって、

小児用配合錠は体重 11 kg 以上、40 kg 以下の低体重の小児への予防投与を可能にする製剤となる。米国 CDC 予防ガイドライン[CDC, 2012]、英国 PHE マラリア予防ガイドライン[PHE, 2014]や成書[White, 2011]ではほぼ同様の内容で、小児用配合錠に加え chloroquine、ドキシサイクリン、メフロキン、primaquine などを予防の第一選択として推奨している（表 2.5.1-4）が、これら薬剤のうち、国内で処方可能なメフロキン、ドキシサイクリンはいずれも小児マラリア予防の適応は有していない。更に、ドキシサイクリンは歯牙形成期にある 8 歳未満の小児等に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また一過性の骨発育不全を起こすことがあるので、小児マラリア予防には適していない。

2.5.1.5.　本薬の開発の経緯

本薬の配合錠及び小児用配合錠は、2015 年 11 月現在、それぞれ約 70 ヵ国及び約 50 ヵ国で承認を取得している。海外ではアトバコン／プログアニル塩酸塩製剤として、250 mg/100 mg 製剤及び 62.5 mg/25 mg 製剤が承認されており、小児の治療及び予防投与については、62.5 mg/25 mg 製剤の使用が推奨されている。国内においては、体重 40 kg 以下の小児の予防投与及び体重 10 kg 以下の小児の治療投与に関する用法・用量は設定されていない。

2.5.1.5.1.　国内での小児用配合錠の開発の経緯

本薬の小児用配合錠の開発に関しては、配合錠の審査の過程で、医薬品医療機器総合機構より、「WHO 及び英国での勧告、本邦におけるマラリア予防ガイドライン[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 11kg 未満の小児に対するマラリア治療及び小児に対するマラリア予防に対する承認が得られており、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、小児用配合錠を開発することとした。

2.5.1.5.2.　治療試験

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、現地で生まれ育った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。

2.5.1.5.3.　予防試験

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、マラリア流行地域である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。

2.5.1.6.　承認申請に用いる資料

本申請資料は、以下に示す資料構成で作成した。

臨床	海外臨床試験成績 ・生物学的同等性試験：MALB1002 試験（1 試験） ・臨床薬物動態試験：115-123 試験（1 試験） ・治療試験：MAL30013 試験（1 試験） ・予防試験：MALB3003 試験、MAL30012 試験、MAL30015 試験（3 試験）

2.5.2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1.　背景及び概観

マラロン小児用配合錠（以下、本剤）は 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 を含有する製剤であり、既に本邦で市販されている製剤（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）（以下、成人用製剤）と成分及び組成比が同一の素錠に同じ成分でコーティングした淡紅白色円形のフィルムコーティング錠である。今回の申請にあたり、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.2.1.1.　本剤と成人用製剤の生物学的同等性

外国人の健康成人に本剤（アトバコン 62.5 mg 及びプログアニル塩酸塩 25 mg）8 錠又は成人用製剤（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。その結果、血漿中アトバコンの最高血漿中濃度（Cmax）及び無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC(0-inf)）の比（90% CI）はそれぞれ 125（90% CI：1.14、1.36）及び 130%（90% CI：1.21、1.40）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 Cmax 及び AUC(0-inf)の比（90% CI）はそれぞれ 94（90% CI：0.89、1.00）及び 104%（90% CI：0.98、1.10）と生物学的同等性基準の範囲内であった。

2.5.2.2.　結論

本剤の国内市販用製剤は海外市販用製剤と同一の処方である。外国人の健康成人に本剤 8 錠と成人用製剤 2 錠を単回経口投与した際にアトバコンは生物学的同等性の基準範囲をわずかに逸脱したものの、プログアニルは基準の範囲内であった。健康成人に本剤 8 錠を投与した際のアトバコンの曝露量の増加は最大 30%であること、小児への投与は 1～3 錠と生物学的同等性試験での投与量よりも低いことから、本試験での曝露量の増加は臨床的に意義のある違いではないと推定され、臨床現場で安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、健康成人の薬物動態は日本人と外国人で類似していること（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.1.2.6.）、外国人の小児に体重補正した投与量での曝露量の予測値は概して成人での予測値と一致したこと（2.7.2.2.1.3）から、外国人成人の曝露量を体重補正することで、日本人小児の用法・用量を設定できると考えられた。

2.5.3.　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1.　背景及び概観

マラロン小児用配合錠（以下、本剤）の臨床薬理試験については、2012 年 12 月に承認を取得したマラロン®配合錠に対する承認申請資料に記載されている（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」）。

2.5.3.2.　臨床薬物動態試験

2.5.3.2.1.　急性熱帯熱マラリアの小児患者を対象とした臨床試験（115-123 試験）

外国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。本試験での治癒率は 100%であり、有害事象の発現率は低かった。

2.5.3.2.2.　熱帯熱マラリアの交流広域に在住の小児を対象とした臨床試験（MALB3003 試験）

外国人の熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児 265 例を対象に本剤を食後に投与後の血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度を検討した。なお、本剤の投与量は小児の体重に基づき 11～20 kg では 62.5/25 mg、>20～30 kg では 125/50 mg、>30～40 kg では 187.5/75 mg、40 kg 超では 250/100 mg とした。その結果、血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度は投与後 6 及び 12 週でそれぞれ同程度であり、投与後 6 週でほぼ定常状態に達したと考えられた。

2.5.3.2.3.　急性熱帯熱マラリアの小児患者における母集団薬物動態

急性熱帯熱マラリアの治療又は熱帯熱マラリアの予防を目的として、成人及び小児に成人用製剤又は本剤を投与したとき、血漿中アトバコン及びプログアニルの PK は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。本解析で体重は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、年齢は CL/F の有意な共変量ではなかった。これらの結果は以前に報告された母集団薬物動態（PK）解析（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.2.2.6.）の結果と概ね一致した。本解析での血漿中アトバコン及びプログアニル濃度のバラツキ（残差変動：アトバコンで約 32%、プログアニルで約 35%）を考慮すると、アトバコンの CL/F に対する人種及び性別、プログアニルの CL/F に対する人種に及ぼす影響は臨床的有意である可能性は低いと考えられた。また、これらの母集団 PK 解析の結果、並びに本剤の安全性及び有効性から、小児に対する本剤の推奨用量は、熱帯熱マラリアの治療では体重が 5 kg 以上 11 kg 未満、予防では体重が 11～40 kg の小児の体重に基づき投与することが適切であると考えられた。

2.5.3.3.　結論

日本人小児での PK は検討していないものの、(1)健康成人の PK は日本人と外国人で類似していること、(2)外国人の PK は体重補正すると成人と小児で同程度であることから、海外で設定した小児での用法・用量は日本人小児へ外挿できると考えられた。

2.5.4.　有効性の概括評価

アトバコン／プログアニル塩酸塩（以下、本薬）の小児用配合錠のマラリア治療効果の評価においては、マラリア流行地域であるガボン（アフリカ）にて、小児マラリア患者を対象として第 III 相試験（MAL30013 試験）が実施された。また、マラリア予防効果の評価では、マラリア流行地域であるガボンにおいて健康小児を対象とした第 III 相試験（MALB3003 試験）及び第 IV 相試験（MAL30015 試験）、並びにマラリア非流行地域である欧州及びカナダにおいて、マラリア流行地へ渡航する健康小児を対象とした第 III 相試験（MAL30012 試験）が実施された。

以上の有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1、表 2.5.4.1-2 に示す。

表 2.5.4.1-1　治療効果を評価した海外臨床試験（参考資料）

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MAL30013	III	ガボン	単施設 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	合併症のない 熱帯熱マラリア 小児患者 (体重 5≤ - <11 kg)	本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与*1 5≤ - <9 kg : 1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg) 9≤ - <11 kg : 1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg) (錠剤を粉砕し、コンデンスミルクと共に投与)	3 日	100	1999 年 1 月 ～2000 年 12 月
						amodiaquine 群	以下の amodiaquine 1%懸濁液を 1 日 1 回投与 10 mg/kg/日(塩基として)	3 日	100	

ATV：アトバコン、PRG：プログアニル塩酸塩
*1：小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む）を使用

表 2.5.4.1-2　予防効果を評価した海外臨床試験（参考資料）

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MALB3003	III	ガボン	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	マラリア感染リスクのある健康小児 (4-16 歳)	治療期				1997 年 1 月 ～1997 年 7 月
						体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 4 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)[*1] >20-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 500 mg/PRG 200 mg)[*2] >30-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 750 mg/PRG 300 mg)[*2] >40 kg：1 回 4 錠 (ATV 1000 mg/PRG 400 mg)[*2]		3 日	319	
						予防期				
						本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg)[*1] >20-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg)[*1] >30-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)[*1] >40 kg：1 回 1 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)[*2]	12 週	125	
						プラセボ群	体重により以下のプラセボを 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回プラセボ錠 1 錠 >20-30 kg：1 回プラセボ錠 2 錠 >30-40 kg：1 回プラセボ錠 3 錠 >40 kg：1 回プラセボ錠 1 錠		140	
MAL30015	IV	ガボン	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	マラリア感染リスクのある健康小児 (4-16 歳)	治療期				2000 年 1 月 ～2000 年 6 月
						体重により以下の用量の artesunate を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 1 錠 (artesunate 50 mg) 21-30 kg：1 回 2 錠 (artesunate 100 mg) 31-40 kg：1 回 3 錠 (artesunate 150 mg) 又は約 4 mg/kg で 24 時間毎に経口投与		3 日	330	
						予防期[*3]				
						本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与[*1] 11-20 kg：1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg) 21-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg) 31-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)	12 週	165	
						プラセボ群	体重により以下のプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回プラセボ錠 1 錠 21-30 kg：1 回プラセボ錠 2 錠 31-40 kg：1 回プラセボ錠 3 錠		165	

Feb 04 2016 06:09:52

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MAL30012	III	カナダ フランス デンマーク ドイツ オランダ 英国 (計 6 ヵ国)	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	安全性 有効性 (予防効果)	健康小児 (3-16 歳)	本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg : 1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg)[*1] 21-30 kg : 1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg)[*1] 31-40 kg : 1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)[*1] >40 kg : 1 回 1 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)[*2]	流行地に移動する 1-2 日前から投与開始し、流行地を出てから 7 日後まで（最長 37 日）	110	1999 年 5 月～2000 年 11 月
						chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群	体重により以下の用法・用量の chloroquine 及びプログアニル塩酸塩を併用[*4] chloroquine　1 週間に 1 回経口投与 11-14 kg : 1 回 1/2 錠 (77.5 mg) 15-18 kg : 1 回 3/4 錠 (116.25 mg) 19-35 kg : 1 回 1 錠 (155 mg) 35-50 kg : 1 回 2 錠 (310 mg) プログアニル塩酸塩　1 日 1 回経口投与 11-16 kg : 1 回 1/2 錠 (50 mg) 17-24 kg : 1 回 3/4 錠 (75 mg) 25-35 kg : 1 回 1 錠 (100 mg) 35-50 kg : 1 回 1.5 錠 (150 mg)	chloroquine : 流行地に移動する少なくとも 1 週前から投与開始し、流行地を出てから 4 週後まで プログアニル塩酸塩：流行地に移動する 1-2 日前から投与開始し、流行地を出てから 4 週後まで（最長 62 日）	111	

ATV：アトバコン、PRG：プログアニル塩酸塩
*1：小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む）を使用
*2：成人用配合錠（1 錠中アトバコン 250 mg、プログアニル塩酸塩 100 mg を含む）を使用
*3：弱毒化経口生ワクチン（腸チフス：Ty21a、コレラ：CVD103-HgR）を併用。予防期開始 3 週後に混合ワクチン、その 2 日後と 4 日後に腸チフスワクチンを投与
*4：英国、デンマークではガイドラインに従い上記と異なる用法・用量を採用

Feb 04 2016 06:09:52

2.5.4.1.　治療効果の有効性評価

治療効果の有効性評価に用いた海外臨床試験は、第 III 相試験 1 試験（MAL30013 試験）のみである。本試験は、本薬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において、小児マラリア患者（体重 5 kg 以上 11 kg 未満）を対象に非盲検ランダム化実薬対照群間比較試験として実施された。

2.5.4.1.1.　試験デザイン

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者に対する、本薬と amodiaquine の有効性及び安全性を比較検討するため、amodiaquine を対照としたランダム化非盲検群間比較試験を単施設で実施した。

対象は *P. falciparum* 無性原虫が 1,000～200,000/μL（*P.malariae* 又は *P.ovale* 混合感染患者も組入れ可）、体重 5 kg 以上 11 kg 未満、急性徴候（発熱など）が確認されている合併症を伴わない熱帯熱マラリア感染患者とした。評価可能例数 180 例を確保するため、目標登録例数を各群 100 例、合計 200 例とした。本薬群は、本薬（アトバコン 62.5 mg／プログアニル塩酸塩 25 mg）1 回 2 錠（体重 5 kg 以上 9 kg 未満）又は 1 回 3 錠（体重 9 kg 以上 11 kg 未満）を 1 日 1 回、3 日間経口投与した。amodiaquine 群については、amodiaquine 塩水和物 1%懸濁液 10 mg/kg（体重 5 kg 以上 11 kg 未満）を 1 日 1 回、3 日間、総投与量が約 30 mg/kg となるように投与した。治験薬を 3 日間投与した後、被験者を 26 日後（29 日目）まで評価した（追跡期）。

2.5.4.1.2.　治療効果の有効性評価

主要評価項目は 29 日目における治癒率、原虫学的評価（1、2、3、4、8 及び 29 日目における原虫血症あり及び原虫血症なしの被験者数）、原虫の分子学的評価［Polymerase Chain Reaction（PCR）及び Single Strand Conformational Polymorphism（SSCP）解析］、WHO のマラリア治療判定基準による分類とし、副次評価項目は原虫消失時間（Parasite Clearance Time: PCT）及び発熱消失時間（Fever Clearance Time: FCT）とした。

2.5.4.1.3.　統計解析方法

有効性評価可能な症例を Per-Protocol（PP）集団とした。また、無作為化後治験薬を 1 回以上服用した症例を Intent-to-Treat（ITT）集団とした。PP 集団を主要な有効性解析対象集団、ITT 集団を副次的な有効性解析対象集団とした。

29 日目における治癒率とともに、各反応率［（Adequate Clinical Response（ACR）、Early Treatment Failure（ETF）、Late Treatment Failure（LTF）］の要約を PP 及び ITT 集団の両方で提示した。群間の治癒率の差は 95%信頼区間とともに提示し、各群における治癒率は Fisher の直接確率検定を用いて比較した。

2.5.4.1.4.　有効性成績

200 例が本試験に登録され、100 例が本薬群、100 例が amodiaquine 群にランダムに割り付けられた。そのうち、本薬群の 88%（88 例）及び amodiaquine 群の 43%（43 例）が治験を完了した。組み入れられた全ての症例を安全性解析対象集団及び ITT 集団とし、そのうち 30 例（本薬群 8 例、amodiaquine 群 22 例）が PP 集団から除外された。主要評価項目である投与 29 日目の治癒率は本薬群 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。

2.5.4.1.5.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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いる。これらの結果は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（2.5.3.2.3.）。母集団 PK 解析の結果、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。

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（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癒率は amodiaquine 群より高く、PP 集団において本薬群と amodiaquine 群の治癒率の差は 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。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。

2.5.4.1.6.　効果の持続、耐薬性

MAL30013 試験において、本薬群では 8 日目までに 98%の症例が陰性となり、この時点で原虫血症を有する症例は認められなかった。この時点の 2 例の評価不能症例のうち 1 例は、原虫血症が継続し 8 日目の前に治験中止となった症例であった。本薬群の 3 例で 29 日目に原虫血症が再燃した。

WHO マラリア治療判定基準によると、本薬群では 95%の症例が感受性ありと判定された。本薬群では初期に無性原虫の消失が認められた 3 例（3%）で 29 日目に原虫血症の再燃が認められ（R1）、1 例（1%）は最初の 48 時間で原虫の顕著な減少が認められなかった（R3）。

2.5.4.1.7.　治療効果における有効性の結論

マラリア治療効果は、マラリア流行地域であるガボンにおいて、小児マラリア患者（体重 5 kg 以上 11 kg 未満）を対象に本薬群 100 例及び amodiaquine 群 100 例が登録された。

本薬群には、推奨用量である小児用配合錠（アトバコン 62.5 mg／プログアニル塩酸塩 25 mg）1 回 2 錠（体重 5 kg 以上 9 kg 未満）又は 1 回 3 錠（体重 9 kg 以上 11 kg 未満）を 1

日 1 回、3 日間経口投与され、amodiaquine 群には、amodiaquine 塩水和物 1%懸濁液 10 mg/kg（体重 5 kg 以上 11 kg 未満）が 1 日 1 回、3 日間投与された。その結果、小児熱帯熱マラリア患者の投与 29 日目の治癒率は本薬群で 95%であり、amodiaquine 群では 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。

以上より、現在国内では本薬の適用対象外である 11 kg 未満のマラリアに罹患した小児に対しても、小児用配合錠を投与することにより、既承認の配合錠と同様にマラリアの治療効果が得られていることが示された。

2.5.4.2.　予防効果の有効性評価

マラリア予防効果の評価においては、マラリア流行地域であるガボンにて健康小児を対象とした第 III 相試験（MALB3003 試験）及び第 IV 相（MAL30015 試験）、並びにマラリア非流行地域である欧州及びカナダにおいて、マラリア流行地へ渡航する健康小児を対象とした第 III 相試験（MAL30012 試験）が実施された。

2.5.4.2.1.　試験デザイン

2.5.4.2.1.1.　第 III 相臨床試験：MALB3003 試験（マラリア流行地域）

海外第 III 相臨床試験（MALB3003 試験）は 1997 年に実施された、マラリア流行地域において熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある 4～16 歳の健康小児に対する本薬の予防効果、安全性及び忍容性を比較検討するため、3 日間の本薬投与による治療期、12 週間の予防期、及び 4 週間の観察期の 3 期で構成された試験である。

目標症例数を 320 例とし、マラリア感染の危険性がある小児 319 例が登録された。4 つの体重層（11-20 kg、> 20-30 kg、> 30-40 kg 及び> 40 kg）にそれぞれ 80 例を組み入れることとした。適格性基準を満たした被験者は体重により層別化され、治療期において体重に応じた用量の本薬を 3 日間投与された。治療期を終了した被験者は、予防期において本薬群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられ、体重層に応じた用量の治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与された。予防期終了後の 4 週間を観察期とした。

2.5.4.2.1.2.　第 IV 相臨床試験：MAL30015 試験（マラリア流行地域）

海外第 IV 相臨床試験（MAL30015 試験）は、2000 年にマラリア流行地域においてマラリア感染の危険性がある 4～16 歳、体重 11～40 kg の健康小児を対象として実施された。主要目的は本薬の有効性（熱帯熱マラリア予防効果）を検討することとし、副次目的として本薬の安全性、腸チフスワクチン（Ty21a）及びコレラワクチン（CVD103-HgR）誘導の免疫反応に対する本薬投与の影響、腸チフスワクチン及びコレラワクチンとの併用投与時の本薬の安全性及び忍容性、並びにアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの血漿濃度を検討した。本試験は、3 日間の artesunate による治療期、12 週間の予防期、及び 4 週間の追跡調査の 3 期で構成された。

目標症例数は 330 例とし、3 つの体重層（11-20 kg、21-30 kg、31-40 kg）にそれぞれ 110 例を組み入れることとした。適格性基準を満たした被験者は体重により層別化され、治療期において非盲検下で artesunate 錠剤（用量は体重により調節）を 1 日 1 回 3 日間投与された。治療期を終了した被験者は、予防期において本薬群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられ、体重層に応じた用量の治験薬を 1 日 1 回 12 週間投与された。

2.5.4.2.1.3.　第 III 相試験：MAL30012 試験（マラリア非流行地域）

海外第 III 相試験（MAL30012 試験）は、1999~2000 年にマラリア非流行地域においてマラリア流行地へ渡航する 3～16 歳、体重 11～50 kg の健康小児を対象として実施された、多施設共同、実薬対照（chloroquine／プログアニル塩酸塩併用）、ランダム化、非盲検群間比較試験である。主要目的は本薬の安全性を検討することとし、副次目的として本薬の有効性（熱帯熱マラリア予防）を chloroquine／プログアニル塩酸塩併用と比較検討した。本試験はスクリーニング、マラリア流行地への渡航後の追跡調査として来院 1 回及び電話調査 2 回で構成された。

目標症例数は本薬群及び chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群それぞれ 100 例とした。本薬群では流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地を去った 7 日後まで、体重に応じた用量の本薬を 1 日 1 回経口投与された。chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では、chloroquine 錠を流行地に到着する少なくとも 1 週前から流行地退去 4 週後まで週 1 回、プログアニル塩酸塩錠を流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地退去 4 週後まで 1 日 1 回、それぞれ WHO の推奨に従い体重に応じた用量を経口投与した。

2.5.4.2.2.　予防効果の有効性評価

2.5.4.2.2.1.　マラリア原虫血症の発症予防

マラリア予防効果を評価した 3 試験（MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験）において、原虫血症の発症予防を評価した。

予防効果の有効性の評価を主要目的とした MALB3003 試験及び MAL30015 試験では、主要評価項目として原虫血症の発症が認められなかった被験者の割合を予防成功率として示し、本薬とプラセボの予防成功率を比較した予防有効率を示した。安全性評価を主要目的とした MAL30012 試験では、最大有効率及び最小有効率を示した。

2.5.4.2.2.2.　血清抗体力価

MAL30015 試験において、腸チフス菌 IgG 及び IgA リポ多糖血清抗体力価、殺ビブリオ菌性血清抗体力価を示した。

2.5.4.2.3.　統計解析方法

主要解析対象集団はランダム化された被験者のうち本薬又はプラセボを 1 回以上投与された集団である ITT 集団とし、副次解析対象集団は治験実施計画書に適合した被験者集団である PP 集団とした。

2.5.4.2.3.1.　予防成功率及び予防有効率の解析

MALB3003 試験及び MAL30015 試験では、血液塗抹標本でマラリア原虫が陽性となった被験者を「予防失敗例」とし、それ以外を「予防成功例」とした。本薬群及びプラセボ群の予防成功率（予防成功例の割合）は、体重により層別した 2x2 度数分布表及び正確法（exact method）を用いた Mantel-Haenszel 検定にて比較した。また、本薬群及びプラセボ群の予防成功率の差について点推定値及び 95%信頼区間を算出した。なお、予防有効率は以下の式を用いて算出した。

予防有効率＝100×［1－（本薬群の予防失敗率／プラセボ群の予防失敗率）］

2.5.4.2.3.2.　最大有効率の解析

MAL30012 試験では、血液塗抹標本でマラリア原虫が陽性となった被験者を「予防失敗例」とし、本薬群及び chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群それぞれの最大有効率を以下の式を用いて算出した。また、その 95%信頼区間を求めた。

最大有効率＝100×（1－予防失敗例数
／マラリア流行地退去 60 日後の有効性データが得られている症例数）

2.5.4.2.3.3.　血清抗体力価の解析

MAL30015 試験では、本薬群及びプラセボ群の腸チフス菌及びコレラ菌に対する血清抗体の力価はリスト化し、ペアのサンプルが使用可能な場合、対応のある t-検定を用いた比較も行った。データの正規性を確認し、正規性が疑われる場合 t-検定実施前に対数変換を行った。

2.5.4.2.4.　予防効果の有効性成績

2.5.4.2.4.1.　第 III 相臨床試験：MALB3003 試験（マラリア流行地域）

ランダム化された 265 例のうち、予防期の治験薬を少なくとも 1 回でも投与された 265 例（プラセボ群 140 例、本薬群 125 例）から、ベースライン時の血液塗抹標本を作成する前に同意撤回した 1 例を除いた 264 例（プラセボ群 140 例、本薬群 124 例）を ITT 集団とした。更に、追跡不能 16 例、治験実施計画書の不遵守 1 例を ITT 集団から除いた 247 例（プラセボ群 134 例、本薬群 113 例）を PP 集団とした。プラセボ群では 25 例が原虫血症（熱帯熱マラリア原虫感染症）を発症したが、本薬群では原虫血症の発症はなかった。予防成功率は、ITT 集団ではプラセボ群 78%、本薬群 92%であり、本薬群ではプラセボ群に比して有意に高かった（P=0.002）。PP 集団ではプラセボ群 81%、本薬群 100%であり、本薬群ではプラセボ群に比して有意に高かった（P<0.001）。本薬群の予防有効率は、ITT 集団では 64%であり、PP 集団では 100%であった。

2.5.4.2.4.2.　第 IV 相臨床試験：MAL30015 試験（マラリア流行地域）

本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された全症例を安全性集団及び ITT 集団（プラセボ群 165 例、本薬群 165 例）とし、そのうち 36 例（プラセボ群 21 例、本薬群 15

例）を除外した症例を PP 集団とした。ITT 集団では予防成功率がプラセボ群で 68%、本薬群で 90%であり、PP 集団では予防成功率がプラセボ群で 78%、本薬群で 99%であった。本薬による予防投与の予防有効率は、PP 集団で 96.9%（95%信頼区間：78.9%、100%）、ITT 集団で 69.2%（95%信頼区間：44.9%、85.9%）であった。

2.5.4.2.4.3.　第 III 相試験：MAL30012 試験（マラリア非流行地域）

ランダム化された 232 例のうち、治験薬を服用しなかった、又はマラリア流行地域へ旅行しなかった被験者を除いた 221 例（本薬群 110 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 111 例）を ITT 集団とした。また、選択除外基準に合致しなかった、治験薬の服薬を遵守できなかった、治験薬を服用しなかった、マラリア流行地へ旅行しなかった、あるいは流行地退去 60 日後の有効性データが利用できなかった被験者 43 例を除いた 189 例を PP 集団とした。本試験は非盲検ランダム化実薬対照群間比較試験であり、本薬群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群の最大有効率は、両群において 100%であった。全 221 例が退去 60 日後までの追跡調査を完了した結果、両群においてマラリアと診断された症例はなかった。

2.5.4.2.5.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

母集団 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いる。これらの結果は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（2.5.3.2.3.）。母集団 PK 解析の結果、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。

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。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。

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。

2.5.4.2.6.　　効果の持続、耐薬性

予防効果の有効性評価に用いた海外臨床試験 3 試験の予防期において、本薬投与中に耐性原虫が出現したという報告はなかった。

2.5.4.2.7.　　予防効果における有効性の結論

マラリア流行地域であるガボンにおいて健康小児を対象とした第 III 相試験（MALB3003 試験）及び第 IV 相（MAL30015 試験）、並びにマラリア非流行地域である欧州及びカナダにおいて、マラリア流行地へ渡航する健康小児を対象とした第 III 相試験（MAL30012 試験）により、マラリアに対する本薬の予防効果が検討された。

その結果、マラリア流行地で実施された MALB3003 試験での予防成功率は ITT 集団で本薬群 92%、プラセボ群 78%、PP 集団で本薬群 100%、プラセボ群 81%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、PP 集団：p<0.001）。更に MAL30015 試験での予防成功率は ITT 集団で本薬群 90%、プラセボ群 68%、PP 集団で本薬群 99%、プラセボ群 78%であった。更に、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実施した MAL30012 試験では、本薬群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群の最大有効率は、両群において 100%であった。全 221 例が退去 60 日後までの追跡調査を完了した結果、両群においてマラリアと診断された症例はなかった。

以上より、現在国内では本薬の適用対象外である体重 11 kg 以上 40 kg 以下の健康小児に対しても、小児用配合錠を投与することにより、既承認の配合錠と同様にマラリア予防効果を得られることが示された。

2.5.5.　安全性の概括評価

アトバコン／プログアニル塩酸塩（以下、本薬）の小児用配合錠の安全性の評価においては、本薬のマラリア治療効果を評価した 1 試験（MAL30013 試験）及びマラリア予防効果を評価した 3 試験（MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験）を用いた。

以上の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1～表 2.5.5.1-2 に示す。

表 2.5.5.1-1　治療効果を評価した海外臨床試験（参考資料）

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MAL30013	III	ガボン	単施設 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	合併症のない熱帯熱マラリア 小児患者 (体重 5≤ - <11 kg)	本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回投与*[1] 5≤ - <9 kg：1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg) 9≤ - <11 kg：1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg) (錠剤を粉砕し、コンデンスミルクと共に投与)	3 日	100	1999 年 1 月 ～2000 年 12 月
						amodiaquine 群	以下の amodiaquine 1%懸濁液を 1 日 1 回 10 mg/kg/日(塩基として)	3 日	100	

ATV：アトバコン、PRG：プログアニル塩酸塩
*1：小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む）を使用

表 2.5.5.1-2　予防効果を評価した海外臨床試験（参考資料）

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MALB3003	III	ガボン	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	マラリア感染リスクのある健康小児 (4-16 歳)	治療期				1997 年 1 月 ～1997 年 7 月
						体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 4 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)*[1] >20-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 500 mg/PRG 200 mg)*[2] >30-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 750 mg/PRG 300 mg)*[2] >40 kg：1 回 4 錠 (ATV 1000 mg/PRG 400 mg)*[2]		3 日	319	
						予防期				
						本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg)*[1] >20-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg)*[1] >30-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)*[1] >40 kg：1 回 1 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)*[2]	12 週	125	
						プラセボ群	体重により以下のプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回プラセボ錠 1 錠 >20-30 kg：1 回プラセボ錠 2 錠 >30-40 kg：1 回プラセボ錠 3 錠 >40 kg：1 回プラセボ錠 1 錠		140	
MAL30015	IV	ガボン	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	マラリア感染リスクのある健康小児 (4-16 歳)	治療期				2000 年 1 月 ～2000 年 6 月
						体重により以下の用量の artesunate を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回 1 錠 (artesunate 50 mg) 21-30 kg：1 回 2 錠 (artesunate 100 mg) 31-40 kg：1 回 3 錠 (artesunate 150 mg) 又は約 4 mg/kg で 24 時間毎に経口投与		3 日	330	
						予防期*[3]				
						本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与*[1] 11-20 kg：1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg) 21-30 kg：1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg) 31-40 kg：1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)	12 週	165	
						プラセボ群	体重により以下のプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg：1 回プラセボ錠 1 錠 21-30 kg：1 回プラセボ錠 2 錠 31-40 kg：1 回プラセボ錠 3 錠		165	

試験番号	相	実施国	治験デザイン	試験の目的	対象	用法・用量		投与期間	投与例数	治験期間
MAL30012	III	カナダ フランス デンマーク ドイツ オランダ 英国 (計 6 カ国)	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	安全性 有効性 (予防効果)	健康小児 (3-16 歳)	本薬群	体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回経口投与 11-20 kg : 1 回 1 錠 (ATV 62.5 mg/PRG 25 mg)*1 21-30 kg : 1 回 2 錠 (ATV 125 mg/PRG 50 mg)*1 31-40 kg : 1 回 3 錠 (ATV 187.5 mg/PRG 75 mg)*1 >40 kg : 1 回 1 錠 (ATV 250 mg/PRG 100 mg)*2	流行地に移動する 1-2 日前から投与開始し、流行地を出てから 7 日後まで（最長 37 日）	110	1999 年 5 月 ～2000 年 11 月
						chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群	体重により以下の用法・用量の chloroquine 及びプログアニル塩酸塩を併用*4 chloroquine　1 週間に 1 回経口投与 11-14 kg : 1 回 1/2 錠 (77.5 mg) 15-18 kg : 1 回 3/4 錠 (116.25 mg) 19-35 kg : 1 回 1 錠 (155 mg) 35-50 kg : 1 回 2 錠 (310 mg) プログアニル塩酸塩　1 日 1 回経口投与 11-16 kg : 1 回 1/2 錠 (50 mg) 17-24 kg : 1 回 3/4 錠 (75 mg) 25-35 kg : 1 回 1 錠 (100 mg) 35-50 kg : 1 回 1.5 錠 (150 mg)	chloroquine：流行地に移動する少なくとも 1 週間前から投与開始し、流行地を出てから 4 週後まで プログアニル塩酸塩：流行地に移動する 1-2 日前から投与開始し、流行地を出てから 4 週後まで（最長 62 日）	111	

ATV：アトバコン、PRG：プログアニル塩酸塩
*1：小児用配合錠（1 錠中アトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む）を使用
*2：成人用配合錠（1 錠中アトバコン 250 mg、プログアニル塩酸塩 100 mg を含む）を使用
*3：弱毒化経口生ワクチン（腸チフス：Ty21a、コレラ：CVD103-HgR）を併用。予防期開始 3 週後に混合ワクチン、その 2 日後と 4 日後に腸チフスワクチンを投与
*4：英国、デンマークではガイドラインに従い上記と異なる用法・用量を採用

2.5.5.1.　安全性の評価方法

安全性を評価した全ての海外 4 試験では、以下の通り有害事象全般を収集及び評価した。評価の詳細については、2.7.4.2.に示す。

2.5.5.2.　全般的な曝露状況

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験、マラリア予防を目的とした MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験における治験薬の曝露状況を試験毎に記載する。治療を目的とした MAL30013 試験の投与期間は 3 日間であり、予防を目的とした MALB3003 試験及び MAL30015 試験の投与期間は 12 週間、MAL30012 試験の投与期間は最長 37 日間であった。

2.5.5.2.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

本薬群では、100 例が少なくとも 1 回治験薬を投与された。そのうち 93 例（93%）は 3 日間の投与を完了し、7 例の中止例のうち 4 例は 1 日、3 例は 2 日間投与された。本薬の投与量は被験者の登録時の体重に従い、低体重群（5≤～<9 kg）は小児用配合錠 2 錠、高体重群（9≤～<11 kg）は小児用配合錠 3 錠を 1 日に投与された。本薬群の曝露量の平均値は両方の集団で同程度であり、低体重群ではアトバコン 48.3 mg/kg、プログアニル 19.3 mg/kg、高体重群ではアトバコン 53.7 mg/kg、プログアニル 21.5 mg/kg であった。

amodiaquine 群では、100 例が少なくとも 1 回治験薬を投与された。そのうち 94 例は 3 日間の投与を完了し、6 例の中止例では治験を中止する前に 2 例は 1 日、4 例は 2 日間投与された。amodiaquine 群の曝露量の平均値は、低体重群では 29.0 mg/kg、高体重群では 29.3 mg/kg であり、両方の集団で同程度であった。

2.5.5.2.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

被験者は、治療期に体重に応じた本薬の治療用量を 1 日 1 回 3 日間投与された後、プラセボ群あるいは本薬群のいずれかの群にランダム化され、予防用量で 1 日 1 回 12 週間（84 日間）治験薬を投与された。体重に応じたアトバコン／プログアニル塩酸塩の 1 日量は、治療期では 250 mg/100 mg（11-20 kg）、500 mg/200 mg（>20-30 kg）、750 mg/300 mg（>30-40 kg）及び 1000 mg/400 mg（>40 kg）であり、予防期では、62.5 mg/25 mg（11-20 kg）、125 mg/50 mg（>20-30 kg）、187.5 mg/75 mg（>30-40 kg）及び 250 mg/100 mg（>40 kg）であった。予防期における本薬群の曝露期間（平均値）は、11.1 週間であった。

2.5.5.2.3.　MAL30015 試験（マラリア予防）

本試験に組み入れられた全ての被験者は、予防期に移行する前に artesunate による治療を受けた。全ての被験者は artesunate（50 mg 錠）を 1 日 1 回 3 日間（体重 11-20 kg：1 回 1 錠、21-30 kg：1 回 2 錠、31-40 kg：1 回 3 錠）、又は約 4 mg/kg で 24 時間毎に 3 日間、投与を受けた。本試験に組み入れられた被験者は、体重により 3 つに層別化され（体重 11-20 kg、21-30 kg、31-40 kg）、予防期に盲検下でランダム化され本薬又はプラセボを投与された。

アトバコンの平均曝露量は 3.5～5.4 mg/kg/回であり、プログアニル塩酸塩の平均曝露量は 1.4～2.2 mg/kg/回であった。

本薬の平均曝露期間（±SD）は 86 日（±16.4）であり、範囲は 2～91 日であった。プラセボの平均曝露期間（±SD）は 74 日（±27.3）であり、範囲は 9～91 日であった。本薬群では、91%の被験者が 12 週間以上予防投与を受け、165 例中 15 例のみが曝露期間が 12 週間未満であった。治験薬服薬遵守状況については、連続して 3 回以上飲み忘れた被験者はいなかった。本試験での曝露期間から、対照群は安全性及び有効性評価のために適切であると判断された。

2.5.5.2.4.　MAL30012 試験（マラリア予防）

本薬群の投与期間は、2<～4 週間が 76 例（69%）、4<～6 週間が 29 例（26%）であり、平均投与期間は 23 日であった。chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では、chloroquine の投与期間が 6<～8 週間が 78 例（70%）、8 週間<が 18 例（16%）であり、平均投与期間は 46 日であった。また、プログアニル塩酸塩の投与期間が 4<～6 週間が 51 例（46%）、6<～8 週間が 49 例（44%）であり、平均投与期間は 43 日であった。平均投与期間に関する群間での違いは、本薬の投与開始が旅行開始 1～2 日前、投与終了が旅行終了 7 日後であるのに対し、chloroquine の投与開始が少なくとも旅行開始 1 週間前、chloroquine 及びプログアニル塩酸塩の投与終了が旅行終了 4 週間後であることを反映している。

2.5.5.3.　有害事象

2.5.5.3.1.　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.1.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

治験期間中に有害事象を発現した被験者の割合は本薬群 67%（67/100 例）、amodiaquine 群 55%（55/100 例）であった。

2%以上に認められた有害事象は、本薬群では咳嗽 26%、下痢 22%、嘔吐 10%、発熱 9%、蠕虫感染 8%、鼻炎 6%、食欲減退 5%、上気道感染、気道感染各 4%、口腔咽頭痛 3%、便秘、頭痛、鼻咽頭炎、下気道感染各 2%であり、amodiaquine 群では下痢 21%、咳嗽 16%、嘔吐 11%、発熱 6%、無力症、鼻咽頭炎各 5%、蠕虫感染、ダニ皮膚炎各 4%、腹痛、上気道感染各 3%、腹部膨満、口腔咽頭痛、鼻炎、下気道感染各 2%であった。両群で発現傾向は同様であった。

治験開始後 8 日目までに本薬群では 11 例（11%）、amodiaquine 群では 13 例（13%）に治験薬との関連が否定できない有害事象が発現した。2%以上に認められた治験薬との関連が否定できない有害事象は、本薬群では下痢 6%、嘔吐 2%、amodiaquine 群では下痢 7%、咳嗽 3%、嘔吐 2%であり、発現傾向は同様であった。

2.5.5.3.1.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

予防期及び観察期に有害事象が発現した被験者の割合は本薬群で 63%（79/125 例）、プラセボ群で 65%（91/140 例）であった。

予防期及び観察期において 2%以上に認められた有害事象は、本薬群では腹痛 34%、頭痛 21%、インフルエンザ 12%、咳嗽 9%、嘔吐 7%、発熱 6%、膿瘍 3%、回転性めまい、耳痛、眼痛、結膜炎、下痢、歯の障害、無力症、中耳炎各 2%であり、プラセボ群では腹痛 29%、頭痛 24%、発熱 12%、咳嗽 9%、嘔吐 6%、インフルエンザ 6%、口腔咽頭痛 4%、回転性めまい、下痢、歯の障害、無力症、食欲減退各 3%、膿瘍、外耳炎、月経困難症、そう痒症各 2%であった。両群で有害事象の発現傾向は同様であった。

治験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 41%（57/140 例）、本薬群で 42%（52/125 例）であった。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との関連が否定できない有害事象は、腹痛（本薬群 31%、プラセボ群 29%）、頭痛（本薬群 14%、プラセボ群 14%）、嘔吐（本薬群 7%、プラセボ群 6%）であった。

2.5.5.3.1.3.　MAL30015 試験（マラリア予防）

予防期では、プラセボ群で 70 例（42%）、本薬群で 73 例（44%）の被験者に有害事象が発現した。2%以上に認められた有害事象は、本薬群では頭痛、腹痛各 13%、咳嗽 10%、嘔吐、発熱各 5%、蠕虫感染、創傷感染、皮膚感染、口腔咽頭痛各 2%であり、プラセボ群では頭痛 13%、発熱 12%、咳嗽 10%、腹痛 8%、下痢 5%、嘔吐 3%、眼痛、歯痛、そう痒症各 2%であった。頭痛及び咳嗽はプラセボ群と本薬群でそれぞれ同じ発現頻度であった。発熱はプラセボ群の方が本薬群よりも発現頻度が高かった。腹痛及び嘔吐は、プラセボ群と比較し本薬群の方が発現頻度が高かった。

予防期に発現した治験薬との関連が否定できない有害事象は、本薬群の 1 例でのみ報告された。

2.5.5.3.1.4.　MAL30012 試験（マラリア予防）

治験薬投与期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本薬群で 35%（39/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 41%（46/111 例）であった。

2%以上に認められた有害事象は、本薬群では下痢 22%、悪心、腹痛、発熱各 8%、嘔吐 7%、頭痛 5%、気管支炎、扁桃周囲膿瘍、異常な夢、嗜眠、口腔内潰瘍形成、そう痒症各 2%であった。chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では下痢 27%、腹痛 17%、嘔吐 15%、悪心、発熱各 10%、頭痛 5%、浮動性めまい、視力障害各 4%、耳感染、異常な夢各 3%、食欲減退、口腔咽頭痛、口腔内潰瘍形成各 2%であった。腹痛及び嘔吐の発現頻度は chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群の方が高かった。それ以外の有害事象の発現頻度は、本薬群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で同様であった。

旅行開始時からマラリア流行地退去 7 日後までの期間に、治験薬との関連が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、本薬群で 7%（8/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 8%（9/111 例）であった。

治験薬投与期間に、治験薬との関連が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、本薬群で 8%（9/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 14%（16/111 例）であった。治験薬投与期間に発現した 2%以上に認められた治験薬との関連が否定できない有害事象は、本薬群では下痢 4%、異常な夢、嗜眠、口腔内潰瘍形成、腹痛、嘔吐各 2%であり、

chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では腹痛、悪心各 7%、嘔吐 5%、下痢 3%、浮動性めまい、視力障害、口腔内潰瘍形成各 2%であった。腹痛及び悪心の発現頻度は chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群の方が高かった。それ以外の有害事象の発現頻度は、本薬群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で同様であり、成人の旅行者を対象とした試験で頻度が高かった有害事象と類似していた（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.5.5.）。

2.5.5.3.2.　死亡を含めた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

2.5.5.3.2.1.　死亡

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験、マラリア予防を目的とした MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験で死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.3.2.2.　その他の重篤な有害事象

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験、マラリア予防を目的とした MAL30015 試験で発現した重篤な有害事象を試験毎に記載する。MALB3003 試験及び MAL30012 試験で重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.3.2.2.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

重篤な有害事象は本薬群で 1 例、amodiaquine 群で 3 例認められた。

本薬群 1 例は 17 ヵ月の女児で、1 日目に重度の痙攣が発現し、治験薬投与中止及び治験中止となった。痙攣は同日中に回復した。amodiaquine 群の 3 例のうち 1 例は 25 ヵ月の女児で重度の貧血を発現した。他の 2 例は中等度の下気道感染及びジストニーであった。2 例は治験薬投与中止及び治験中止、残り 1 例は治験薬投与完了後に治験中止となった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された。

2.5.5.3.2.2.2.　MAL30015 試験（マラリア予防）

治療期に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。予防期に本薬群で重篤な有害事象を発現した被験者はいなかったが、プラセボ群で 1 例、重篤な有害事象を発現した。

2.5.5.3.2.3.　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.2.3.1.　治験薬投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.2.3.1.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

本試験では 5 例（本薬群：3 例、amodiaquine 群：2 例）が有害事象により治験薬投与中止となった。本薬群の 2 例は繰り返す嘔吐により、1 例は重度の痙攣により治験薬投与中止となり、本事象は重篤な有害事象として報告された。amodiaquine 群の 1 例は重度の貧血により、もう 1 例はジストニーにより治験薬投与を中止した。上記 5 例は全て治験中止となった。更に amodiaquine 群の 1 例は治験開始 4 日目に嘔吐により治験中止となった。治験薬投与中止となった本薬群の 1 例の嘔吐を除き、治験薬との関連は否定された。

2.5.5.3.2.3.1.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

治療期（治療期は本薬群のみ）に 44 例が有害事象により治験を中止した（嘔吐 43 例、腹痛 1 例）。予防期に本薬群では治験中止に至る有害事象は発現しなかった。

2.5.5.3.2.3.1.3.　MAL30015 試験（マラリア予防）

プラセボ群の 1 例は発熱のため Day 14 に治験薬投与を中止した。治験責任医師により当該事象と治験薬との関連は否定された。

2.5.5.3.2.3.1.4.　MAL30012 試験（マラリア予防）

本薬群では有害事象により治験薬投与を中止、又は治験薬の用量を調節した被験者はいなかった。chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では治験薬投与期間に腹痛（2 件）、悪心（2 件）及び下痢（1 件）のため 2%（2/111 例）が治験薬投与中止となった。これらの有害事象は治験薬との関連が否定されなかった。

2.5.5.3.3.　臨床検査の評価

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験、マラリア予防を目的とした MALB3003 試験及び MAL30012 試験における臨床検査値の評価を試験毎に記載する。臨床検査値異常において一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.3.3.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

本薬群 1 例、amodiaquine 群 6 例で臨床検査値異常が認められた。本薬群の 1 例で 29 日目に胃腸感染症による血小板上昇が認められた。amodiaquine 群の 2 例で 29 日目に胃腸感染症及び上気道感染症に関連する白血球数上昇、1 例で 3 日目にヘマトクリット値及びヘモグロビン値の低下、2 例でマラリアに関連する溶血、1 例で無症候性の肝炎によるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇が認められた。両群とも、臨床検査値異常において一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.3.3.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

血液学的検査及び生化学的検査では、治験薬に関連した変化はみられなかったが、プラセボ群及び本薬群で、女性と比較して男性において ALT 減少が顕著に認められた。

2.5.5.3.3.3.　MAL30012 試験（マラリア予防）

いずれの投与群においても、血液学的検査及び生化学的検査のベースライン値と追跡調査期間中の値で有意な差は認められなかった。また、臨床的に重要な臨床検査値異常も確認されなかった。

2.5.5.4.　世界における市販後使用経験

本薬の配合錠及び小児用配合錠は、2015 年 11 月現在、それぞれ約 70 ヵ国及び約 50 ヵ国で承認を取得している。承認から 2015 年 6 月までに、累計としてそれぞれ配合錠は約 5.1 億錠、小児用配合錠は約 3800 万錠が販売されている。

マラリアの予防においては、1 年間に 1 回の旅行で一人当たり 3 週間（必要量：配合錠 30 錠）使用したと仮定すると、2015 年 6 月までの累計として約 1700 万コースに配合錠が供されたと推定される。小児においては体重によって使用量が異なるため小児の推定使用量の算出は困難であるが、中間用量（21-30 kg で小児用配合錠を 2 錠/日）を 1 年間に 1 回の旅行で一人当たり 3 週間（必要量：小児用配合錠 60 錠）使用したと仮定すると、約 63 万コースに供されたと推定される。

本薬の安全性プロファイルは定期的に検討し、一連の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）にまとめられ、本薬の承認されている各国の規制当局へ提出している。また、並行して本薬の企業中核安全性データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を新たな副作用が特定された際等に更新している。本薬の安全性については現在も監視を続けており、本薬の安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.3）に適切に反映されていると考えられる。

推定使用例数及び全世界から収集された小児における有害事象（医療従事者において確認されていない自発報告及び規制当局からのみ報告された非重篤な報告は除く）を 2.7.4.6.2.に示す。

2.5.5.5.　安全性の結論

マラリア治療効果を評価した 1 試験（MAL30013 試験）、マラリア予防効果を評価とした 3 試験（MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験）にて小児用配合錠の安全性を検討した。これら試験の概略及び得られた結論は、以下の通りである。

マラリア治療

- 本薬群でみられた主な有害事象（5%以上）では咳嗽、下痢、嘔吐、発熱、蠕虫感染、鼻炎、食欲減退であり、amodiaquine 群と発現傾向は同様であった。
- 死亡した被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象は、本薬群では 1 例（重度の痙攣）にみられ、治験薬投与中止及び治験中止となったが、治験薬との関連は否定された。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は、本薬群で繰り返す嘔吐 2 例、重度の痙攣 1 例の計 3 例にみられたが、治験薬との関連は 1 例を除き否定された。
- 臨床検査値の異常変動において一定の傾向は認められなかった。

マラリア予防

- 本薬群でみられた主な有害事象（5%以上）は、腹痛、頭痛、咳嗽、嘔吐、発熱、インフルエンザ、下痢、悪心であり、プラセボ群及び chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群と概ね発現傾向は同様であった。
- 死亡した被験者はいなかった。
- 本薬群において、重篤な有害事象発現例は認められなかった。
- 本薬投与による治療期では MALB3003 試験において 44 例が治験薬投与中止に至った有害事象により治験を中止した（嘔吐 43 例、腹痛 1 例）。予防期に本薬群では治験中止に至る有害事象は発現しなかった。MAL30015 試験及び MAL30012 試験では本薬群では有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- 臨床検査値において臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

以上より、体重 5～10 kg の小児マラリア患者の治療、及び体重 11～40 kg の小児のマラリア予防に対する小児用配合錠の安全性プロファイルは、既承認の配合錠の安全性プロファイルと概ね一致しており、小児用配合錠の忍容性が確認された。

2.5.6.　ベネフィットとリスクに関する結論

現在、国内で抗マラリア薬として承認されている薬剤はアトバコン／プログアニル塩酸塩（本薬）の配合錠、キニーネ塩酸塩水和物、及びメフロキン塩酸塩錠の 3 剤である。そのうち、小児のマラリア治療及び予防の適応を有する薬剤は、配合錠のみであるが、マラリア治療に関しては体重 11 kg 以上の小児、マラリア予防に関しては体重 40 kg 超の小児が対象であり、これに満たない体重の小児は適応に含まれていない。

今回承認申請を行う小児用配合錠は、配合錠とアトバコン及びプログアニルの配合比率が同一で、含有量が 4 分の 1 の製剤であり、配合錠の適応に含まれない低体重の小児マラリア治療及び予防を適応とする予定である。すなわち、治療に関しては体重 5 kg 以上、11 kg 未満の小児への投与、予防に関しては体重 11 kg 以上、40 kg 以下の小児への投与を可能にする製剤となる。

小児用配合錠における用法・用量の設定には母集団薬物動態（PK）解析が実施されており、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いる。これらの結果は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。このように設定された用法・用量を用い、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において、小児マラリア患者を対象に第 III 相試験（MAL30013 試験）が実施された。主要評価項目である投与 28 日後の治癒率は 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。更に、小児用配合錠の安全性・忍容性も良好であった。また、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。MALB3003 試験での予防成功率は 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：$P=0.002$）。安全性についても、本薬群とプラセボ群で有害事象の発現率はそれぞれ 63%、65%と同程度であった。MAL30015 試験での予防成功率は ITT 集団で本薬群 90%、プラセボ群 68%であり、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。更に、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実施した第 III 相試験（MAL30012 試験）では、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剤の忍容性が示された。

これらの試験成績より、小児用配合錠は、低体重の小児に対して配合錠と同様にマラリアの治療及び予防に有用であることが示された。また、より低体重の小児に投与したこれら結果においても、新たに臨床上問題と考えられる所見は認められなかった。

既承認の配合錠のベネフィット及びリスクを以下に再掲する。

＜ベネフィット＞
マラリア治療
アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*は、chloroquine 耐性及びメフロキン耐性等の薬剤耐性原虫に対しても治療効果を認めた。
マラリア患者に対して、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*はメフロキンよりも有意に高い治癒率（100% vs. 86%、P=0.002）を示した。
アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*による 3 日間の治療投与における有害事象及びその発現頻度は対照薬（メフロキン、chloroquine、ピリメタミン／スルファドキシン、chloroquine＋ピリメタミン／スルファドキシン併用、halofantrine、amodiaquine 及びキニーネ＋テトラサイクリン併用）と同程度で、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*の良好な忍容性が確認された。
また、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*に関連のある重篤な有害事象の発現はまれであった。
日本人の使用経験例においても、治療効果が認められ、安全性上の大きな問題は認められなかった。
semi-immune 及び non-immune のマラリア患者にとって、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠*は有用である。

マラリア予防
アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠は、薬剤耐性が知られている地域のマラリア予防に対して、高いマラリア予防効果を発揮することを示した。その予防効果はマラリアに免疫がない non-immune に対しても認めた。
アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の予防用量での有害事象及びその発現頻度はプラセボ群と同程度もしくは低い傾向で、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠の良好な忍容性が確認された。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠と関連が否定できない主な有害事象は、頭痛、腹痛、胃炎及び下痢で、全て軽度～中等度の事象であった。アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠に関連のある有害事象による中止は 381 名中 3 名とまれであり、また重篤な有害事象の発現はなかった。
アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠はメフロキンに比べ、流行地に入る前と流行地を離れた後の投与期間が短い。
日本人のアンケート調査においても、予防効果が推測され、メフロキンに比べて服薬中止率及び有害事象発現率が低く、安全性上の大きな問題は認められなかった。
マラリア流行地域への渡航者にとって、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠はマラリア予防薬として有用である。

＜リスク＞
ヒプノゾイトが形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアでは、再発する可能性がある。
食事によりアトバコンの吸収に影響が認められ、空腹時に投与した場合、嘔吐した場合等は、効果が減弱する可能性がある。
重度の腎機能障害を有する被験者では、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。

*: アトバコンとプログアニル塩酸塩との併用も「アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠」に含む

1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.5.6 より引用

今回承認申請する小児用配合錠に関しても、配合錠と同様のベネフィットを有し、新たに懸念されるリスクはないものと考えられた。

以上より、小児用配合錠は低体重の小児に対しても配合錠と同様の治療及び予防効果が期待され、これまでマラリアの治療及び予防手段のなかった、治療に関しては体重 5 kg 以上、11 kg 未満の小児への投与、予防に関しては体重 11 kg 以上、40 kg 以下の小児への投与を可能にする。熱帯熱マラリア感染は重篤化し、特に小児では死亡率も高くなるが、やむを得ない事情により小児をマラリア流行地域に帯同させる必要がある場合の予防投与に有益である。また、小児に対する適切な予防投与がマラリア発症による治療投与の必要性を減少させるものと考える。

結論として、小児用配合錠のベネフィットは、配合錠と同様、予想されるリスクを上回るものと考えられる。

2.5.7.　参考文献

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). *Treatment Guidelines*. 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Choosing a Drug to Prevent Malaria. *Available at URL (2015.4): http://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html*. 2012.

Medicines for Malaria Venture and the Global Malaria Programme. GMP MAP GALLERY: % of Population at risk. *Avalable at URL (2015.4): http://www.worldmalariareport.org/node/66*. 2014.

Painter HJ, Morrisey JM, Mather MW, et al.. Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage Plasmodium falciparum. *Nature*. 2007;446(7131):88-91.

Public Health England (PHE). Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2014.

White NJ, Breman JG. Part 8 Infection Disease: CHAPTER 210 Malaria. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al, editor. *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. US:McGraw-Hill Professional*. 2011;Edition 18th:1688-1705.

World Health Organization (WHO). Susceptiblity of Plasmodiumu Falciparum to antimalarial drugs: Report on global monitoring 1996-2004. Geneva. 2005.

World Health Organization (WHO). International travel and health 2012, Chapter 7 Malaria. 2012.

World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2013. 2013.

World Health Organization (WHO). Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010. Geneva. 2010.

氏家 無限. 9. 日本におけるマラリア診療. *小児科臨床*. 2013;66(7):1527-34.

塩酸キニーネ「ホエイ」 (キニーネ塩酸塩水和物) 添付文書. *2013 年 1 月改訂(第 7 版)*.2013.

大友 弘士, 狩野繁之. マラリア-その病態と治療の変遷. *診断と治療*. 2010;98:1345-53.

狩野 繁之. 4. マラリア. *化学療法の領域*. 2013;29(8):52-9.

川合 覚, 狩野 繁之. 2. 人獣共通感染性サルマラリア：Plasmodium knowlesi 感染症. *化学療法の領域*. 2013;29(S-1):264-70.

木村 幹男, 春木宏介. マラリア (予防の現況). *臨床と微生物*. 2008;35:677-84.

国立感染症研究所. 感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006～2014 年前期. *病原微生物検出情報(IASR)*. 2014.

西浦 博. マラリアの生態学とその理論. *日本熱帯生態学会ニューズレター*. 2006;No. 64:1-8.

水野 泰孝. マラリア. *小児科診療*. 2002;65(12):2140-4.

水野 泰孝. 国内にある感染症 マラリア. *Modern Physician*. 2005;25:584-9.

美田 敏宏, 北 潔. マラリアの薬剤耐性とその克服. *実験医学*. 2008;26:1777-83.

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

マラロン®配合錠 (アトバコン・プログアニル塩酸塩錠) 添付文書. *2013 年 2 月改訂 (第 2 版)*. 2013.

メファキン「ヒサミツ」錠 275 (メフロキン塩酸塩) 添付文書. *2013 年 2 月改訂 (第 7 版)*. 2013.

山田 治美, 小瀧一, 木村幹男. 新規抗マラリア薬:アトバコン/プログアニル. *熱帯*. 2000;33:141-9.

「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」. 寄生虫症薬物治療の手引き 改訂第 8.0 版. *厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業*. 2014.