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）

2.7.　臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 04 2016 10:11:05

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.2
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.3
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.4
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.1
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.6
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.7
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.8
2.7.3. 臨床的有効性（治療）	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.4
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.4
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.9
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.9
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.9
2.7.3. 臨床的有効性（予防）	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.6
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.7
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.13
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.13
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.13
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.9
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.22
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.23

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 2.7.4 - p.23
2.7.4.6. 市販後データ ..... 2.7.4 - p.29
2.7.4.7. 付録 ..... 2.7.4 - p.31
2.7.5. 参考文献 ..... 2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ..... 2.7.6 - p.1
MALB1002 試験..... 2.7.6 - p.5
115-123 試験 ..... 2.7.6 - p.10
MAL30013 試験 ..... 2.7.6 - p.14
MALB3003 試験..... 2.7.6 - p.27
MAL30015 試験 ..... 2.7.6 - p.39
MAL30012 試験 ..... 2.7.6 - p.55

2.7.1 及び 2.7.2 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AUC(0-inf)	無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
Css	定常状態における血漿中濃度
ka	吸収速度定数
PK	薬物動態
λz	みかけの消失速度定数
tmax	最高血漿中濃度到達時間
t1/2	消失半減期
V/F	みかけの分布容積

2.7.　臨床概要

2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　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、本邦で既に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。本項では、健康成人に本剤及び成人用製剤をそれぞれ単回経口投与したときの生物学的同等性について記載した。生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.4-1 に、薬物動態（PK）パラメータの要約を表 2.7.1.4-2 に示す。

2.7.1.1.1.　申請製剤の生物薬剤学的特徴

新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.2.　本剤と成人用製剤の生物学的同等性

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の血漿中アトバコンの最高血漿中濃度（Cmax）、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 Cmax、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。本試験に使用した製剤の処方を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 製剤処方

配合目的	規格	成分名	1 錠中の分量 (mg)	
			成人用製剤	本剤
素錠				
有効成分	別紙規格	アトバコン	250[1]	62.5[1]
有効成分	別紙規格	プログアニル塩酸塩	100	25
[redacted]剤	日局	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	日局	結晶セルロース [2]	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	日局	ポビトン [3]	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	日局	デンプングリコール酸ナトリウム [4]	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	別紙規格	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	[redacted]	[redacted]
		小計	[redacted]	[redacted]
フィルムコーティング層				
[redacted]剤	別紙規格	オパドライピンク [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	日局	マクロゴール 400	[redacted]	[redacted]
[redacted]剤	別紙規格	ポリエチレングリコール 8000	[redacted]	[redacted]
		小計	[redacted]	[redacted]
		合計	[redacted]	[redacted]

1. アトバコンの分子量は、使用する原薬の純度に基づき製造時に補正される。
Data source：2.3.P.1 の表 2.3.P.1-1 及び 1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の表 2.3.P.1-1

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. 本剤の生物学的同等性試験（MALB1002 試験）

健康成人 43 例を対象に非盲検、ランダム化のクロスオーバー法で成人用製剤（標準品）2 錠と本剤 8 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200 mg）をそれぞれ食後に単回経口投与したときの生物学的同等性について検討した。なお、本試験の各投与期の間には、3 週間以上の休薬期間を設けた。

標準品及び本剤をそれぞれ単回経口投与したときの PK パラメータ及び生物学的同等性の解析結果を表 2.7.1.2-1 に示す。標準品及び本剤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 Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は、それぞれ 1.245、1.304 及び 1.331、血漿中プログアニルの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は、それぞれ 0.944、1.040 及び 1.062 であった。また、本剤の血漿中アトバコンの最高血漿中濃度到達時間（tmax）は標準品よりも 1 時間遅延したが、消失半減期（t1/2）及び消失速度定数（λz）は同程度であり、血漿中プログアニルの tmax、t1/2 及び λz はいずれも標準品と同程度であった。

以上のことから、健康成人に標準品及び本剤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 Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は 0.80～1.25 の生物学的同等性の許容上限から僅かに逸脱したものの、血漿中プログアニルの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は生物学的同等性の許容範囲内であった。

表 2.7.1.2-1 健康成人に標準品 2 錠及び本剤 8 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 PK パラメータ及び生物学的同等性の解析結果

	標準品 (n=41)	本剤 (n=41)	比較	
			本剤/標準品の比較	90% CI
アトバコン				
Cmax (μg/mL)	3.402	4.234	1.245	1.143, 1.355
tmax (hr) [#1]	3.0	4.0	1.0 [#2]	0.5, 1.5
AUC(0-inf) (μg. hr/mL)	288.4	376.1	1.304	1.211, 1.404
AUC(0-t) (μg. hr/mL)	265.3	353.1	1.331	1.248, 1.420
t1/2 (hr)	76.11	71.59	0.941	0.886, 0.999
λz (1/hr)	0.00911	0.00968	1.063	1.001, 1.129
プログアニル				
Cmax (ng/mL)	177.23	167.24	0.944	0.893, 0.997
tmax (hr)	3.0	3.0	0.0 [#2]	-1.0, 0.0
AUC(0-inf) (ng. hr/mL)	2064.7	2147.4	1.040	0.982, 1.102
AUC(0-t) (ng. hr/mL)	1811.0	1923.4	1.062	1.003, 1.124
t1/2 (hr)	14.14	14.28	1.010	0.886, 1.152
λz (1/hr)	0.04902	0.04853	0.990	0.868, 1.129

最小二乗幾何平均値 (n=41)、#1：中央値、#2：中央値の差
Data source：MALB1002 Table 6～Table 19, MALB1002 Appendix 4 及び 5

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は本邦で既に市販されている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。外国人健康成人に本剤と成人用製剤をそれぞれ単回経口投与したときの生物学的同等性を血漿中アトバコン及びプログアニルの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)を指標に生物学的同等性について検討した。その結果、本剤 8 錠と成人用製剤 2 錠を投与後の血漿中アトバコンの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比（90% CI）はそれぞれ 1.245（90% CI：1.143、1.355）、1.304（90% CI：1.211、1.404）及び 1.331（90% CI：1.248、1.420）、血漿中プログアニルの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比（90% CI）はそれぞれ 0.944（90% CI：0.893、0.977）、1.040（90% CI：0.982、1.102）及び 1.062（90% CI：1.003、1.124）であり、血漿中アトバコンの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は 0.80～1.25 の生物学的同等性の許容上限から僅かに逸脱したものの、血漿中プログアニルの Cmax、AUC(0-inf)及び AUC(0-t)比は生物学的同等性の許容範囲内であった。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約 30%であること、小児への本剤の投与は 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、本試験での結果は臨床的に意義のある違いでないと推定され、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た。また、日本人健康成人の PK は外国人健康成人と類似していることが確認されている（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.1.2.6.）。外国人小児に体重で補正した投与を用いた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、成人の PK を体重補正することで小児での用法・用量が設定できると考えられた。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢（範囲）	投与方法（試験薬、用量、剤型、処方、経路、頻度、期間）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
MALB1002	生物学的同等性	健康成人に [redacted] 社製の成人用製剤（標準品）及び本剤（市販用製剤）をそれぞれ単回投与したときの生物学的同等性の検討	非盲検、ランダム化、3 期クロスオーバー（休薬期間 3 週間以上）	健康成人男女（脂肪 23 g を含有する標準食摂食後）	43（26/17） 30.95±8.02 歳	成人用製剤 2 錠及び本剤 8 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200 mg）をそれぞれ単回経口投与	完了 簡略化された報告書	5.3.1.2

Feb 03 2016 11:05:58

表 2.7.1.4-2　生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（平均、範囲） 被験者の種類	投与方法 （試験薬、用量、剤型、処方、経路、頻度）	パラメータの平均値						試験報告書添付場所
MALB1002	生物学的同等性	健康成人に[redacted]社製の成人用製剤（標準品）及び本剤（市販用製剤）をそれぞれ単回投与したときの生物学的同等性の検討	健康成人男女（脂肪23 g を含有する標準食摂食後）	成人用製剤 2 錠及び本剤 8 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200 mg）をそれぞれ単回経口投与（n=41）	測定薬物	投与薬物	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC(0-inf) (μg.hr/mL)	t1/2 (hr)	5.3.1.2
					アトバコン	成人用製剤	3.633 ± 1.283 (35.3%)	4.1 ± 4.7 (113.9%)	311.6 ± 123.1 (39.5%)	79.67 ± 24.39 (30.6%)	
						本剤	4.534 ± 1.793 (39.5%)	5.1 ± 5.4 (106.1%)	400.2 ± 145.9 (36.5%)	74.31 ± 20.68 (27.8%)	
					測定薬物	投与薬物	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
					プログアニル	成人用製剤	176.94 ± 39.24 (22.2%)	3.3 ± 1.0 (31.3%)	2161.8 ± 659.5 (30.5%)	15.30 ± 6.30 (41.2%)	
						本剤	171.52 ± 41.08 (23.9%)	3.2 ± 0.6 (20.1%)	2250.7 ± 694.5 (30.9%)	14.84 ± 4.06 (27.4%)	

平均値±標準偏差、括弧内：CV%

2.7.2.　臨床薬理試験

2.7.2.1.　背景及び概観

マラロン小児用配合錠（以下、本剤）の臨床薬物動態（PK）特性については、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」）。

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　薬物動態試験

2.7.2.2.1.1.　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

今回の申請にあたり、新たな試験は実施していない。

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　参照

2.7.2.2.1.2.　臨床薬物動態試験

2.7.2.2.1.2.1.　健康被験者における薬物動態

今回の申請にあたり、新たな試験は実施していない。

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　参照

2.7.2.2.1.2.2.　対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.1.2.2.1.　急性熱帯熱マラリア小児患者を対象とした反復投与試験（115-123 試験）

外国人の急性熱帯熱マラリアの小児患者 9 例（男児 5 例及び女児 4 例、年齢 9±2 歳、体重 25±5 kg）を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩を小児の体重に基づき（11～20 kg：250/100 mg、21～30 kg：500/200 mg 及び 31～40 kg：750/300 mg）、1 日 1 回食後に 3 日間経口投与したときの PK について検討した。

血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

以上のことから、小児患者にアトバコン及びプログアニル塩酸塩を投与したときの血漿中にはアトバコン、プログアニル及び cycloguanil が検出されると考えられた。なお、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。

表 2.7.2.2-1　外国人の急性熱帯熱マラリアの小児患者における血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の PK パラメータ

測定薬物	例数	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC(0-inf) (μg. hr/mL)	t1/2 (hr)
アトバコン	9	2.81 ± 1.44	11.4 ± 7.6	161.8 ± 126.9	31.8 ± 8.9
プログアニル	9	244 ± 92	8.0 ± 3.0	4646 ± 1226	14.9 ± 3.3
cycloguanil	8	35.6 ± 23.3	7.5 ± 2.8	787 ± 397	14.6 ± 2.6

平均値±標準偏差

Data source: 115-123 Table 3, Table 5, Table 6

2.7.2.2.1.2.2.2.　熱帯熱マラリアの高流行域に在住の小児を対象とした反復投与試験（MALB3003 試験）

外国人の熱帯熱マラリアの高流行域に在住の小児 265 例（本剤群 125 例（男児 65 例及び女児 60 例）及びプラセボ群 140 例（男児 67 例及び女児 73 例）、年齢：本剤群 9±3 歳、プラセボ群 10±2.9 歳、体重：本剤群 29±11.2 kg、プラセボ群 31±12.5 kg を対象に、アトバコン/プログアニル塩酸塩を小児の体重に基づき（11～20 kg：62.5/25 mg、>20～30 kg：125/50 mg、>30～40 kg：187.5/75 mg、>40 kg：250/100 mg）、1 日 1 回食後に 6 及び 12 週間予防経口投与したときの PK について検討した。

血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の定常状態における濃度（Css）を表 2.7.2.2-2 に示す。

小児での血漿中アトバコン、プログアニルおよび cycloguanil の Css 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すると考えられた。

表 2.7.2.2-2　熱帯熱マラリアの高流行域に在住の小児における血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の Css

投与期間 (週)	測定薬物	例数 (n)	Css
6	アトバコン (μg/mL)	117	3.5 ± 1.9
	プログアニル (ng/mL)	95	18.8 ± 10.7
	cycloguanil (ng/mL)	50	9.1 ± 4.1
12	アトバコン (μg/mL)	115	2.6 ± 1.4
	プログアニル (ng/mL)	79	21.3 ± 21.1
	cycloguanil (ng/mL)	35	8.9 ± 4.1

平均値±標準偏差
Data source: MALB3003 Table 87

2.7.2.2.1.3.　母集団薬物動態

急性熱帯熱マラリアの予防及び治療における母集団薬物動態

外国人の急性熱帯熱マラリアの治療及び予防の 9 試験を基に母集団 PK 解析を実施した。成人小児からアトバコン及びプログアニルの濃度-時間推移データが得られた。解析には 530 例のアフリカ人、199 例の東洋人及び 54 例のマレー人のデータが用いられ、その内訳は男性が 516 例、女性が 267 例であった。年齢及び体重の範囲はそれぞれ 4 ヵ月～65 歳及び 5.4～110 kg であった。本解析に用いた試験を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3　　母集団 PK 解析に使用した臨床試験

試験番号	試験デザイン
115-005	タイの 16～60 歳の男性東洋人を対象とした非盲検、用量比較試験
115-120	ザンビアの 14～54 歳の成人男女アフリカ人患者を対象とした非盲検、無作為化、対照試験
115-123	タイの 5～12 歳の東洋人の小児患者を対象とした非盲検、非対照試験
115-131	ケニヤの 3～12 歳のアフリカ人小児を対象とした非盲検、無作為化、対照試験
115-134	ガボンの 15～65 歳のアフリカ人患者を対象とした非盲検、無作為化、対照試験
115-135	フィリピンの 12～64 歳のマレー人患者を対象とした非盲検、無作為化、対照試験
MALB3003	熱帯熱マラリアに感染するリスクのあるガボンの 5～16 歳の小児を対象としたマラリアの化学的予防におけるマラロン小児用配合錠の予防活性を評価する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間の第 III 相試験
MAL30013	熱帯熱マラリアの感染がみられている体重≥5 kg、<11 kg の 3～42 ヵ月のガボンの小児患者を対象とした無作為化、非盲検、並行群間、比較治療の第 III 相試験
MAL30015	熱帯熱マラリアの感染予防のガボンの 4～15 歳で体重 11～40 kg の小児を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、比較治療の第 III 相試験

体重≤40 kg の小児に対する治療及び予防のための投与量は、成人で得られた濃度に基づき体重で調整した。体重≥40 kg の小児には成人と同量を投与した。第 III 相試験 3 試験の体重 5～40 kg の小児には本剤を投与した。治療試験では、アトバコン/プログアニル塩酸塩を以下のように投与した。

- MALB3003 試験：11～20 kg：62.5/25 mg、>20～30 kg：125/50 mg、>30～40 kg：187.5/75 mg、>40 kg：250/100 mg
- MAL30013 試験：≥5～9 kg：125/50 mg、≥9～<11 kg：187.5/75 mg
- MAL30015 試験：11～20 kg：62.5/25 mg、21～30 kg：125/50 mg、31～40 kg：187.5/75 mg

予防試験では、11～20 kg の小児にはアトバコン/プログアニル塩酸塩として 250/100 mg、21～30 kg には 500/200 mg、31～40 kg には、750/300 mg、40 kg 以上の小児及び成人には 1000/400 mg を投与した。

アトバコン

血漿中アトバコン濃度（2582 検体）のデータは 783 例（体重>40 kg の 368 例及び体重≤40 kg の 415 例）であり、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。みかけの経口クリアランス、分布容積及び吸収速度定数をパラメータ化し、用量、人口統計学特性（年齢、体重、人種、性別）及び併用薬（プログアニル、テトラサイクリン、ピリメタミン）がアトバコンのクリアランス及び分布容積に及ぼす影響を評価した。

アトバコンの最終モデルによる母集団 PK 解析による PK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-4 に示す。また、体重ごとのアトバコンの PK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-5 に示す。

最終モデルでは、体重の増加に伴い経口クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）が大きくなったことから、体重が CL/F 及び V/F に影響を及ぼすと考えられた。更に、人種、性別及びテトラサイクリンとの併用がアトバコンの CL/F に影響を及ぼした。東洋人及びマレー人の CL/F はアフリカ人と比較して 155%高かった。女性の CL/F は男性よりも 12.9%低く、

アトバコンとテトラサイクリンを併用した被験者では他の併用薬又はアトバコンを単独で投与された被験者と比べて CL/F は 52.9%高かった。上記以外にアトバコンの PK に影響を及ぼす共変量は確認されなかった。

表 2.7.2.2-4　　アトバコンの最終モデルによる母集団 PK パラメータの推定値

パラメータ	推定値 [95% CI]	精度 (%CV)
CL/F (L/hr) = $[\Theta_{CL,WT1,AFRICANS} \bullet (1- Y1) + \Theta_{CL,WT1,ORIENTAL/MALAY} \bullet Y1] \bullet [1 + \Theta_{CL,FEMALES} \bullet SEX] \bullet [1 + \Theta_{CL,TC} \bullet TC] \bullet WT^{\Theta CL,WT2}$		
アフリカ人の CL/F ($\Theta_{CL,AFRICAN}$; L/hr/kg) [Y1=0]	0.137 [0.065 – 0.209]	26.7
東洋人及びマレー人の CL/F ($\Theta_{CL,OTHERS}$; L/hr/kg) [Y1=1]	0.350 [0.142 – 0.558]	30.3
CL/F に対する性別の影響（女性） ($\Theta_{CL,FEMALES}$)	-0.129 [-0.230 – -0.028]	39.9
CL/F に対するテトラサイクリンの影響 ($\Theta_{CL,TC}$)	0.529 [0.072 – 0.986]	44.0
CL/F に対する体重の影響 ($\Theta_{CL,WT}$)	0.783 [0.626 – 0.940]	10.2
V/F (L) = $\Theta_{V,WT} \bullet WT$		
見かけの分布容積 (($\Theta_{V,WT}$; L/kg)	8.83 [8.13 – 9.53]	4.1
ka (h^{-1}) = Θ_{ka}		
1 次吸収速度定数 (Θ_{ka}) (h^{-1})	0.400 [0.317 – 0.483]	10.5
個体間変動 (%CV)		
CL/F の個体間変動 (%CV)[1]	47.0 [41.5 – 51.9]	11.3
V/F の個体間変動 (%CV)[21]	45.9 [40.2 – 51.0]	12.0
アトバコン濃度の残差変動		
比例誤差項 (%CV)	31.6 [26.6 – 35.9]	14.9
等誤差項 (μg/mL)	0.52 [0.37 – 0.64]	25.7

Data source: CM2002/00013/00 Table 6.9
1. 被験者間変動及び残差変動の%CV はばらつき×100 の値の平方根（近似値）の値とした。近似値は一次指数関数を拡張して算出した。

表 2.7.2.2-5　　体重ごとのアトバコンの PK パラメータの推定値

体重 (kg)	CL/F (L/hr)		V/F (L)	t1/2 (h)[1]	
	アフリカ人	東洋人／マレー人	アフリカ人／東洋人／マレー人	アフリカ人	東洋人／マレー人
5	0.483	1.234	44.15	63.3	24.8
10	0.831	2.124	88.3	73.6	28.8
20	1.430	3.654	176.6	85.6	33.5
40	2.461	6.288	353.2	99.5	38.9
60	3.381	8.637	529.8	108.6	42.5
80	4.235	10.819	706.4	115.6	45.2

Data source: CM2002/00013/00 Table 6.10
1. t1/2 は 0.693/[(CL/F)/(V/F)]から算出した

人種間の V/F は同程度であったものの、アフリカ人の CL/F は東洋人及びマレー人よりも低く、アフリカ人での t1/2 は他の人種群と比べて 2.5 倍延長すると考えられた。人種に関わらず、体重の倍増（例：5 kg から 10 kg への増加）に伴い、t1/2 は 16%延長し、体重が 40 kg の小児では 5 kg の小児と比べて t1/2 が 57%延長すると推定された。

体重補正したアトバコンの CL/F は体重が 5、10、20 及び 40 kg のアフリカ人小児では、それぞれ 0.0966、0.0831、0.0715 及び 0.615 L/hr/kg であり、東洋人／マレー人では 0.247、0.212、0.183 及び 0.157 L/hr/kg であった。体重の倍増（例：5 kg から 10 kg への増加）に伴

い体重補正した CL/F は 14%減少し、体重が 40 kg の小児では 5 kg の小児と比べて CL/F が 36%減少した。一方、アトバコンの V/F は体重及び人種に関わらず、8.83 L/kg であった。

小児体重で補正した投与量でのアトバコンの曝露量の予測値は概して成人での予測値と一致した。アトバコンの PK は被験者間のばらつきが大きかったこと（1.13.1.3.2.「マラロン® 配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.2.2.2.）から、小児及び成人で曝露量の予測値における違いには、臨床的意義は低いと考えられた。

プログアニル

血漿中プログアニル濃度（1799 検体）のデータは 673 例（体重>40 kg の 282 例及び体重≤40 kg の 391 例）であり、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。なお、血清中 cycloguanil 濃度は測定されたものの、濃度-時間推移データが限られており、投与間隔（主にトラフ濃度）にわたるデータが限定されていることから、モデル作成には十分ではなかった。プログアニルの PK モデルパラメータは CL/F、V/F 及び吸収速度定数（ka）であった。用量、人口統計学特性（年齢、体重、人種、性別）及び代謝分類（投与 8 時間後のプログアニル：cycloguanil 比が 10 以下の場合には extensive metaboliser、10 を超える場合には poor metaboliser）でプログアニルの CL/F 及び V/F に及ぼす影響を評価した。

プログアニルの最終モデルによる母集団 PK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-6 に示す。体重ごとのプログアニルの PK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-7 に示す。

最終モデルから、体重の増加に伴い CL/F 及び V/F が増加すること、体重が CL/F 及び V/F に大きく影響することが示唆された。また、人種はプログアニルの CL/F に影響し、年齢は V/F に大きく影響し、≤15 歳の被験者の V/F が>15 歳の被験者と比べて大きく低下した。体重増加に伴い t1/2 の中程度の低下がみられた。上記以外にプログアニルの PK に影響を及ぼす共変量は確認されなかった。

小児に体重で補正した投与を用いたプログアニルの曝露量の予測値は概して成人での予測値と一致していた。

表 2.7.2.2-6　　プログアニルの最終モデルによる母集団 PK パラメータの推定値

パラメータ	推定値 [95% CI]	精度 (%CV)
CL/F (L/hr) = $\Theta_{CL,WT1,AFRICANS}$ • (1+$\Theta_{CL,ORIENTALS}$ • RAC1)• (1+$\Theta_{CL,MALAYSIANS}$ • RAC2) • $WT^{\Theta CL,WT2}$		
アフリカ人の CL/F ($\Theta_{CL,WT1}$; L/hr/kg)	3.43 [1.91 – 4.95]	22.6
CL/F に対する人種の影響（東洋人） ($\Theta_{CL,ORIENTALS}$) [RAC1=1]	0.195 [0.036 – 0.354]	41.6
CL/F に対する人種の影響（マレー人） ($\Theta_{CL,MALAYSIANS}$) [RAC2=1]	-0.232 [-0.362 – -0.102]	28.5
CL/F に対する体重の影響 ($\Theta_{CL,WT2}$)	0.743 [0.615 – 0.871]	8.8
V/F (L) = $\Theta_{V,AGE\leq15}$ • (1-Y1] + $\Theta_{V,AGE>15}$ • Y1 + $\Theta_{V,WT}$ • WT		
15 歳以下における V/F の切片 ($\Theta_{V,AGE\leq15}$; L) [Y1=0]	339 [188 – 490]	22.8
15 歳超における V/F の切片 ($\Theta_{V,AGE>15}$; L) [Y1=1]	1270 [837 – 1703]	17.4
V/F と体重の関係における傾き ($\Theta_{V,WT}$; L/kg)	11.2 [3.73 – 18.7]	34.0
ka (h^{-1}) = Θ_{ka}		
1 次吸収速度定数 (Θ_{ka}) (h^{-1})	0.565 [0.473 – 0.657]	8.3
個体間変動 (%CV)		
CL/F[1]	38.3 [32.7 – 43.4]	14.0
V/F[1]	50.4 [36.8 – 61.0]	23.8
ka[1]	83.8 [62.7 – 100.6]	22.5
プログアニル濃度の残差変動		
比例誤差項 (%CV) [1]	34.8 [29.6 – 39.3]	14.0
等誤差項 (ng/mL)	11.4 [2.91 – 15.9]	47.7

Data source: CM2002/00013/00 Table 6.11

1. 被験者間変動及び残差変動の%CV はばらつき×100 の値の平方根（近似値）の値とした。近似値は一次指数関数を拡張して算出した。

表 2.7.2.2-7　　体重ごとのプログアニルの PK パラメータの推定値

体重 (kg)	CL/F (L/hr)			V/F (L)		t1/2 (h)					
	アフリカ人	東洋人	マレー人	≤15 歳	>15 歳	アフリカ人		東洋人		マレー人	
						≤15 歳	>15 歳	≤15 歳	>15 歳	≤15 歳	>15 歳
5	11.3	13.6	8.71	395	-	24.1	-	20.2	-	31.4	-
10	19.0	22.7	14.6	451	-	16.4	-	13.8	-	21.4	-
20	31.8	38.0	24.4	563	-	12.3	-	10.3	-	16.0	-
40	53.2	63.5	40.8	787	-	10.3	-	8.6	-	13.4	-
60	71.9	85.9	55.2	-	1942	-	18.7	-	15.7	-	24.4
80	89.0	106.3	68.3	-	2166	-	16.9	-	14.1	-	22.0

Data source: CM2002/00013/00 Table 6.12

2.7.2.3.　　全試験を通しての結果の比較と解析

急性熱帯熱マラリアの小児患者を対象とした臨床試験

外国人の急性熱帯熱マラリアの小児患者（6～12 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、有害事象の発生率は低かった。

熱帯熱マラリアの高流行域に在住の小児を対象とした反復投与試験

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 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。

母集団薬物動態解析

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 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 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。

2.7.2.4.　特別な試験

該当なし

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男／女）年齢（範囲）	投与方法（試験薬、用量、剤型、処方、経路、頻度、期間）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
115-123	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者にアトバコン及びプログアニル塩酸塩を併用投与後の PK の検討	非盲検、非対照	タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者	9 例 (5/4) 9.4 ± 2.4 歳	アトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 11～20 kg では 250/100 mg、21～30 kg では 500/200 mg、31～>40 kg では 750/300 mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与	完了 完全な報告書	5.3.3.2
MALB3003	有効性（予防効果）、安全性、忍容性、薬物動態	熱帯熱マラリアの高流行地域に在住の小児を対象とした予防効果の評価	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	熱帯熱マラリアの高流行地域に在住の小児	125 例 (65/60) 10 歳 (5-16)	アトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 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 では 250/100 mg を 12 週間以上経口投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1

表 2.7.2.5-2　臨床薬理試験の成績の要約 - 健康被験者における PK 試験 -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（平均、範囲） 被験者の種類	投与方法 （試験薬、用量、剤型、処方、経路、頻度）	血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の PK パラメータ					試験報告書添付場所
115-123	急性熱帯熱マラリアの小児患者にアトバコン及びプログアニル塩酸塩を併用投与後の PK の検討	非盲検、非対照	9 (5/4) 9.4 ± 2.4 タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者	アトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 11～20 kg では 250/100 mg、21～30 kg では 500/200 mg、31～>40 kg では 750/300 mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与	測定薬物 (投与量)	$C_{max\ corrected}$ (μg/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf\ corrected}$ (μg･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	5.3.3.2
					アトバコン (約 17 mg/kg)	2.81 ± 1.44	11.4 ± 7.6	161.8 ± 126.9	31.8 ± 8.9	
					プログアニル [a] (約 7 mg/kg)	244 ± 92 [b]	8.0 ± 3.0	4646 ± 1226 [c]	14.9 ± 3.3	
					Cycloguanil [a]	35.6 ± 23.3 [b]	7.5 ± 2.8	787 ± 397 [c]	14.6 ± 2.6	
MALB3003	熱帯熱マラリアの高流行地域に在住の小児を対象とした予防効果の評価	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	125 (65/60) 10 歳 (5-16) 熱帯熱マラリアの高流行地域に在住の小児	アトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 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 では 250/100 mg を 12 週間以上経口投与	投与期間 (週)	測定薬物		例数 (n)	血漿中濃度	5.3.5.1
					6	アトバコン (μg/mL)		117	3.5 ± 1.9	
						プログアニル (ng/mL)		95	18.8 ± 10.7	
						Cycloguanil (ng/mL)		50	9.1 ± 4.1	
					12	アトバコン (μg/mL)		115	2.6 ± 1.4	
						プログアニル (ng/mL)		79	21.3 ± 21.1	
						Cycloguanil (ng/mL)		35	8.9 ± 4.1	

平均値±標準偏差

a. $Cmax_{corrected}$ は ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf\ corrected}$ は ng･hr/mL

b. 単位は ng/mL

c. 単位は μg･hr/mL

2.7.3 及び 2.7.4 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
ACR	Adequate Clinical Response
AE	有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATV	アトバコン
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CLcr	クレアチニンクリアランス
CL/F	全身クリアランス
Cmax	最高血中濃度
Cmin,ss	定常状態における最低血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CS	スポロゾイト周囲
ETF	Early Treatment Failure
EU	エンドトキシン活性単位
FCT	発熱消失時間
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
LLT	下層語
LTF	Late Treatment Failure
MIDAS	Medical Indications, Diseases, and Surgeries
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	原虫消失時間
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
PT	基本語
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
t1/2	血中濃度半減期

2.7.3.　臨床的有効性（治療）

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及びマラリア予防に対する臨床的有効性を、それぞれ「2.7.3 臨床的有効性（治療）」及び「2.7.3 臨床的有効性（予防）」に分けて記載する。

2.7.3.1.　背景及び概観

2.7.3.1.1.　有効性の評価に用いた臨床試験

有効性の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（アフリカ）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。

2.7.3.1.2.　試験デザイン

2.7.3.1.2.1.　第 III 相試験：MAL30013 試験（ガボン、合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者）

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 を対照とした非盲検ランダム化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、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。投与に際しては、小児用配合錠を粉砕しコンデンスミルクと混合した。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は、試験担当医師の監視のもと再投与した。なお、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）。

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。

表 2.7.3.1-1　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* 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
*：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

2.7.3.1.3.　有効性の評価

2.7.3.1.3.1.　主要評価項目

2.7.3.1.3.1.1.　29 日目における治癒率

治癒率は、29 日目の評価において、Adequate Clinical Response（ACR）に該当する被験者を「治癒」、Early Treatment Failure（ETF）あるいは Late Treatment Failure（LTF）に合致する被験者を「治癒せず」として集計した。それぞれの評価基準は以下の通りとした。

ACR

- 29 日目までの追跡期を通して、原虫の消失が確認されている
- 以下の ETF 又は LTF の基準に該当しない

ETF

- 原虫が存在し、2 日目、3 日目又は 4 日目に重度マラリア又はその兆候がある
- 原虫数：3 日目＞1 日目
- 原虫数：4 日目＞1 日目の 25%

LTF

- 原虫が存在し、4 日目以降も重度マラリア又はその兆候がある（1 日目と同様の原虫種及び株であること）
- 原虫が 8 日目以降 29 日目までの間に存在する（1 日目と同様の原虫種及び株であること）

2.7.3.1.3.1.2.　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を算出した。

2.7.3.1.3.1.3.　治療失敗例の原虫の分子学的評価

治療失敗の場合、再燃からの再感染を区別するために、1 日目及び再発日に得られた寄生虫 DNA を含む血液検体を用い、標準的 PCR 法を用いた寄生虫遺伝子多型の遺伝子型決定が実施された。

2.7.3.1.3.1.4.　WHO のマラリア治療判定基準による分類

本試験では、WHO のマラリア治療判定基準に基づき、治癒しなかった場合の抵抗性を R1 から R3 で分類した（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2 マラリア治療判定基準

反応	記号	内容
感受性あり	S	治験薬投与開始から 7 日以内に血中から原虫が消失し、その後 28 日間の追跡期間中に再燃がない
抵抗性あり	R1	原虫の消失は認められたが、その後 28 日間の追跡期間中に再燃した
	R2	原虫が顕著に減少したが、7 日以内に消失には至らなかった
	R3	最初の 48 時間において、原虫の顕著な減少が認められなかった

2.7.3.1.3.2. 副次評価項目

2.7.3.1.3.2.1. 原虫消失時間（PCT）

治験薬投与開始後、血液塗抹標本で無性原虫が陰性となった最初の検査時点までの時間と定義した。

2.7.3.1.3.2.2. 発熱消失時間（FCT）

治験薬投与開始後、体温が 37.2℃に低下し、その後 24 時間以上 37.2℃未満か同程度であったとき、37.2℃に低下するのに要した時間と定義した。

2.7.3.1.3.3. 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（ACR、ETF、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。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. 第 III 相試験：MAL30013 試験（ガボン、合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者）

本薬の急性熱帯熱マラリア治療における有効性及び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）を実施した。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、本薬と amodiaquine の治療効果を検討した。主要評価項目である 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。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳、中止及び解析対象集団

MAL30013 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

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。中止理由のうち追跡不能の詳細は不明である。

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）を除外した集団を PP 集団とした。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

	本薬		Amodiaquine	
	被験者数（N=100）		被験者数（N=100）	
完了	88	88%	43	43%
中止	12	12%	57	57%
有害事象	3	25%	3	5%
同意撤回	0	-	1	2%
追跡不能	3	25%	11	19%
治験実施計画書の不遵守	1	8%	2	4%
その他	5	42%	40	70%

Data source: MAL30013 CSR Table 12.1
n (%)

MAL30013 試験における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性

		安全性解析対象集団		PP 集団	
		本薬	amodiaquine	本薬	amodiaquine
被験者数		100	100	92	78
年齢（月）	平均値（SD） 中央値 範囲	17.2 (8.2) 16.5 3-42	17.9 (9.2) 17.0 4-43	17.3 (8.2) 16.0 3-42	18.0 (9.4) 17.5 4-43
性別	女 男	45 (45%) 55 (55%)	45 (45%) 55 (55%)	42 (46%) 50 (54%)	37 (47%) 41 (53%)
人種	黒人	100 (100%)	100 (100%)	92 (100%)	78 (100%)
体重	≥5～<9 kg ≥9～<11 kg	28 (28%) 72 (72%)	29 (29%) 71 (71%)	25 (27%) 67 (73%)	21 (27%) 57 (73%)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 範囲	9.41 (1.35) 10.00 5.4-10.9	9.51 (1.32) 9.95 5.3-10.9	9.46 (1.29) 10.00 6.3-10.9	9.51 (1.38) 10.00 5.3-10.9
原虫数（/μL）	幾何平均値 中央値 範囲	21,233.6 22,800.0 1,600-200,000	22,061.5 25,680.0 1,100-190,200	21,238.4 22,800.0 1,600-200,000	22,584.2 24,630.0 1,200-190,200

Data source: MAL30013 CSR Table 12.3, Table 12.4

3 日間の治療期間において、本薬群では 93%（93/100）、amodiaquine 群では 94%（94/100）が服用を完了させた。

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本試験では、マラリア流行地域であるガボンにおいて、小児マラリア患者を対象に、本薬と amodiaquine との有効性及び安全性を比較検討した。

2.7.3.3.2.1. 29 日目における治癒率

29 日目における治癒率を表 2.7.3.3-3 に示す。

PP 集団では、治験薬との関連性が否定されない有害事象により中止した症例は「治癒せず」とした。また、ITT 集団では中止により評価不能であった症例は「治癒せず」とした。

表 2.7.3.3-3 29 日目における治癒率

	結果	本薬	amodiaquine
PP 集団	N	92	78
	治癒	87 (95%)	41 (53%)
	治癒せず	5 (5%)	37 (47%)
ITT 集団	N	100	100
	治癒	87 (87%)	42 (42%)
	治癒せず	13 (13%)	58 (58%)

Data source: MAL30013 CSR Table 13.1, Table 13.2

PP 集団及び ITT 集団において、本薬群の方が amodiaquine 群よりも治癒率が高かった。PP 集団における、本薬群と amodiaquine 群の治癒率の差は 42%（95%信頼区間：30-54%）であり、この差は統計学的に有意なものであった（$p<0.001$）。ITT 集団においても同様であり、本薬群と amodiaquine 群の治癒率の差 45%（95%信頼区間：33-57%）は統計学的に有意なものであった（$p<0.001$）。

2.7.3.3.2.2. 原虫学的評価

原虫学的評価の結果を表 2.7.3.3-4 に示す。

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。しかしながら、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。

Amodiaquine 群では 8 日目で 91%の症例が陰性であったが、2 例（3%）では原虫血症が認められた。また、5 例の評価不能症例のうち 4 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。Amodiaquine 群では 29 日目に 31 例（40%）で原虫血症が再燃した。

表 2.7.3.3-4 原虫学的結果（PP 集団）

日	本薬 (N=92)			amodiaquine (N=78)		
	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能
1 (ベースライン)	0	92 (100%)	0	0	78 (100%)	0
2	1 (1%)	91 (99%)	0	1 (1%)	76 (97%)	1 (1%)
3	18 (20%)	71 (77%)	3 (3%)	26 (33%)	52 (67%)	0
4	67 (73%)	22 (24%)	3 (3%)	56 (72%)	18 (23%)	4 (5%)
8	90 (98%)	0	2 (2%)[1]	71 (91%)	2 (3%)	5 (6%)[2]
29	87 (95%)	3 (3%)	2 (3%)	41 (53%)	31 (40%)	6 (8%)

Data source: MAL30013 CSR Table 13.5

1. 原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 1 例を含む
2. 原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 4 例を含む

2.7.3.3.2.3. 治療失敗例の分子学的評価

再燃例における遺伝学的フィンガープリント比較結果によると、再燃が認められ、ベースライン及び治療失敗時にサンプルが採取できた本薬群の 4 例中 2 例及び amodiquine 群 30 例中の 15 例で、遺伝学的に異なる原虫による再感染が認められた。

2.7.3.3.2.4. WHO のマラリア治療判定基準による分類

WHO マラリア治療判定基準に基づく分類を表 2.7.3.3-5 に示す。

WHO マラリア治療判定基準によると、PP 集団において本薬群では 95%、amodiaquine 群では 53%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確認された 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）。amodiaquine 群では 31 例（40%）が R1 レベルの抵抗性を示し、2 例（3%）は 7 日間で原虫血症が消失せず（R2）、4 例（5%）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）。

表 2.7.3.3-5 WHO マラリア治療判定基準に基づく分類

	ITT 集団		PP 集団	
	本薬（N=100）	amodiaquine（N=100）	本薬（N=92）	amodiaquine（N=78）
感受性あり [1]	87 (87%)	42 (42%)	87 (95%)	41 (53%)
抵抗性あり（R1）[2]	3 (3%)	31 (31%)	3 (3%)	31 (40%)
抵抗性あり（R2）[3]	0	2 (2%)	0	2 (3%)
抵抗性あり（R3）[4]	2 (2%)	4 (4%)	1 (1%)	4 (5%)
評価不能	8 (8%)	21 (21%)	1 (1%)	0

Data source: MAL30013 CSR Table 13.7, Table 13.8

1. 治験薬投与開始から 7 日以内に血中から原虫が消失し、その後再燃がない
2. 原虫の消失は認められたが、その後再燃した
3. 原虫が顕著に減少したが、7 日以内に消失には至らなかった
4. 最初の 48 時間で原虫の顕著な減少が認められなかった

2.7.3.3.2.5. 原虫消失時間、発熱消失時間

PCT 及び FCT を表 2.7.3.3-6 に示す。

PP 集団及び ITT 集団の両方において、PCT の平均値は amodiaquine 群に比べ本薬群の方が僅かに長く、中央値は両群で同程度であった。原虫血症が常に認められた症例のデータが含まれていない事が PCT の平均値に影響を与えていると考えられる。FCT の平均値は amodiaquine 群よりも本薬群の方が長かった（PP 集団及び ITT 集団）。FCT の中央値は、ITT 集団では amodiaquine 群よりも本薬群の方が長かったが、PP 集団では両群で同程度であった。

表 2.7.3.3-6 PCT 及び FCT（時間）

		PCT		FCT	
		本薬	amodiaquine	本薬	amodiaquine
PP 集団	n	90	72	57	46
	平均値（SD）	86.7 (46.2)	74.8 (44.1)	54.3 (49.2)	39.4 (35.4)
	中央値	69.4	65.4	23.6	23.0
	範囲	21-190	23-212	16-190	16-161
ITT 集団	n	92	89	59	56
	平均値（SD）	86.2 (45.8)	74.4 (43.9)	54.8 (48.4)	39.7 (32.8)
	中央値	69.3	65.0	43.3	23.5
	範囲	21-190	23-212	16-190	16-161

Data source: MAL30013 CSR Table 13.10, Table 13.11

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

MAL30013 試験では、部分集団による解析は行っていない。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

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、9kg 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（2.7.3.3.2.1.）。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。

2.7.3.5. 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）。

2.7.3.6. 付録

なし

2.7.3.　臨床的有効性（予防）

2.7.3.1.　背景及び概観

2.7.3.1.1.　有効性の評価に用いた臨床試験

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（アフリカ）において健康小児対象として実施した第 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対象として実施した第 III 相試験（MAL30012 試験）が実施された。

表 2.7.3.1.1-1　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	

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

2.7.3.1.2.　試験デザイン

2.7.3.1.2.1.　第 III 相臨床試験：MALB3003 試験

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。

2.7.3.1.2.2.　第 IV 相臨床試験：MAL30015 試験

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、単施設、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検群間比較試験である。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定常状態で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。予防期開始 3 週間後に、被験者に腸チフスワクチン及びコレラワクチンを投与した。ワクチンは 1 回目は併用投与し、続いて腸チフスワクチンをその 2 日後及び 4 日後に 2 回投与した。フォローアップの血清検体を抗体力価測定のため採取した。予防期終了後、4 週間の追跡調査を行った。

2.7.3.1.2.3.　第 III 相試験：MAL30012 試験

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。マラリア流行地での滞在は 28 日間を超えないこととし、流行地退去 7 日後に電話により有害事象の発現の有無及び有効性を確認した。流行地退去約 4 週間後に追跡調査のために来院し、安全性及び有効性を評価した。更に、流行地退去 60 日後に電話により最終的な有害事象の発現の有無及び有効性を確認した。被験者の治験参加期間は最大 116 日とされた。

2.7.3.1.3.　有効性の評価

2.7.3.1.3.1.　マラリア原虫血症の発症予防

全 3 試験において、原虫血症の発症予防を評価した。

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。

2.7.3.1.3.2.　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。

2.7.3.1.4.　統計解析方法

2.7.3.1.4.1.　解析対象集団

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 Intent-to-treat（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 Per-protocol（PP）集団とした。

2.7.3.1.4.2.　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-Haenzsel 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）］

2.7.3.1.4.3.　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）

なお、スポロゾイト周囲（circumsporozoite：CS）タンパク抗体の検体を全例から収集できなかったため、最小有効率は算出できなかった。

2.7.3.1.4.4.　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は t-検定実施前に対数変換を行った。

2.7.3.2.　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1.　第 III 相試験：MALB3003 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

マラリア原虫感染症の危険性のある 4～16 歳の健康小児を対象に、本薬の予防効果、安全性及び忍容性を評価するため、マラリア流行地であるガボンにて、第 III 相試験（MALB3003 試験）を実施した。本試験は二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験であり、本薬とプラセボの予防成功率及び予防有効率を比較した。プラセボ群では 25 例が原虫血症（熱帯熱マラリア）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。

2.7.3.2.2.　第 IV 相試験：MAL30015 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

マラリア感染の危険性のある 4～16 歳、体重 11～40 kg の健康小児を対象に、本薬の有効性、安全性及び忍容性を評価するため、マラリア流行地であるガボンにて、第 IV 相試験（MAL30015 試験）を実施した。本試験は二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験であり、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。

2.7.3.2.3.　第 III 相試験：MAL30012 試験（マラリア非流行地域、マラリア流行地へ渡航する健康小児）

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 の健康小児を対象に本薬の安全性及び有効性を評価するため、第 III 相試験（MAL30012 試験）を実施した。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 例が流行地退去 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。

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

各試験ともそれぞれ試験デザイン、対象集団が異なるため、有効性の併合解析は実施しなかった。本項では、有効性成績を試験別に提示する。

2.7.3.3.1.　試験対象集団

2.7.3.3.1.1.　被験者の内訳、中止及び解析対象集団

各試験における被験者の内訳及び人口統計学的特性を以下に示す。

2.7.3.3.1.1.1.　第 III 相試験：MALB3003 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

MALB3003 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

小児 319 例が本試験に登録され、3 日間の治療期を終了した 265 例がランダムに 2 群に割り付けられた（プラセボ群：140 例、本薬群：125 例）。ランダム化された 265 例中、213 例（プラセボ群：101 例、本薬群：112 例）が治験を完了し、52 例（プラセボ群：39 例、本薬群：13 例）が治験を中止した。

中止の理由は、プラセボ群では「有効性の欠如」が最も多かったが、本薬群では「追跡不能」が多く、「有効性の欠如」による中止は 2 例であった。

表 2.7.3.3.1-1 被験者の内訳

	プラセボ群	本薬群	合計
	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)
登録	-	-	319
ランダム化	140 (100)	125 (100)	265 (100)
完了	101 (72)	112 (90)	213 (80)
中止	39 (28)	13 (10)	52 (20)
有効性の欠如	36	2	38
有害事象	0	1	1
同意撤回	1	0	1
追跡不能	2	7	9
治験実施計画書の不遵守	0	3	3
その他	0	0	0

Data source: MALB3003 CSR Table 1

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 度でも投与された 265 例（プラセボ群 140 例、本薬群 125 例）を予防期安全性解析対象集団とし、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 例を予防期安全性解析対象集団から除いた 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。

次に、MALB3003 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.3.1-2 人口統計学的特性（予防期安全性解析対象集団）

		プラセボ群	本薬群
被験者数		140	125
性別 n（%）	男	67 (48)	65 (52)
	女	73 (52)	60 (48)
年齢（歳）	平均値±SD	10±2.9	9±3.0
体重（kg）	平均値±SD	31±12.5	29±11.2
身長（cm）	平均値±SD	136±18.3	134±17.4

Data source: MALB3003 CSR Table 3

MALB3003 試験においては、治験薬の未服薬が 2 例（本薬群）にみられたが、2 回以上連続するものではなかった。

2.7.3.3.1.1.2. 第 IV 相試験：MAL30015 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

MAL30015 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

健康小児 330 例が本試験に登録され、予防期に 165 例がプラセボ群に、165 例が本薬群に割り付けられた。そのうち、プラセボ群では 68%（112/165 例）、本薬群では 87%（143/165 例）が試験を完了した。予防期及び追跡調査における、試験からの中止・脱落の理由を以下に示す。なお、治療期に中止した症例は無かった。

表 2.7.3.3.1-3 中止・脱落の理由内訳（予防期及び追跡調査期：安全性/ITT 集団）

中止理由	プラセボ群(N=165)	本薬群(N=165)
有害事象	2	0
同意撤回	0	1
追跡不能	8	10
治験実施計画書逸脱	2	3
原虫血症発現*	35	3
その他(辞退/両親の決定)	6	5
中止例数の合計	53 (32%)	22 (13%)
完了例数の合計	112 (68%)	143 (87%)

*：熱帯熱マラリア以外の種によるものを含む（プラセボ群：卵形マラリア 2 例、四日熱マラリア 2 例、本薬群：四日熱マラリア 1 例）
Data source: MAL30015 CSR Table 2

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。

次に、MALB30015 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.3.1-4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

特性	統計値	プラセボ群 N=165	本薬群 N=165
年齢（歳）	平均値（SD） 中央値 範囲	8.5 (2.3) 9.0 5-13	8.8 (2.4) 9.0 4-14
性別	女性 n（%） 男性 n（%）	89 (54) 76 (46)	89 (54) 76 (46)
人種	黒人（%）	165 (100)	165 (100)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 範囲	26.2 (7.6) 24.0 15-40	26.1 (7.4) 24.0 13-40
身長（cm）	平均値（SD） 中央値 範囲	128.4 (14.5) 128.0 100-160	129.1 (14.7) 129.0 98-160

Data source：MAL30015 CSR Table 4

MAL30015 試験では、予防期に本薬群で 36 例、プラセボ群では 28 例で 1 回以上の飲み忘れ、又は不十分な投与があった。飲み忘れの主な理由は服薬状況を確認できなかったことであり、3 回以上連続して飲み忘れた被験者はいなかった。

2.7.3.3.1.1.3. 第 III 相試験：MAL30012 試験（マラリア非流行地域、マラリア流行地へ渡航する健康小児）

MAL30012 試験における被験者の内訳を以下に示す。

健康小児 232 例をスクリーニングし、117 例を本薬群、115 例を chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群にランダムに割り付けた。11 例が治験薬の初回投与前に治験を中止した。中止理由は、同意撤回（本薬群 4 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 2 例）、マラ

リア流行地域へ旅行しなかった（本薬群 3 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 2 例）であった。治験薬投与例は、本薬群で 110 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 111 例であった。治験薬の投与を受けた 221 例のうち、全員（100%）が治験を完了した。

治験薬の投与を中止した被験者は、本薬群では 1 例（<1%）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では 4 例（4%）であり、その中止理由は、本薬群では治験実施計画書からの逸脱、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では有害事象 2 例（2%）、同意撤回 2 例（2%）であった。

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、マラリア流行地域へ旅行しなかった、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。

次に、MAL30012 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.3.1-5　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		本薬群	Chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群
被験者数		110	111
年齢（歳）	平均値 範囲	9.0 2-17	9.6 3-15
性別	女（%）	44	41
	男（%）	56	59
人種	アジア人（%）	4	3
	黒人（%）	7	9
	白人（%）	80	74
	その他（%）	9	14
身長（cm）	平均値 範囲	137.1 92-183	140.0 96-173
体重（kg）	平均値 範囲	32.7 13-100	33.6 11-55

Data source: MAL30012 CSR Table 4

MAL30012 試験において、処方された治験薬を 80%以上服薬した症例の割合は、流行地渡航前では本薬、chloroquine 及びプログアニル塩酸塩でそれぞれ 90%、95%及び 90%であり、流行地滞在時においてはそれぞれ 98%、99%及び 100%、流行地退去後ではそれぞれ 97%、87%及び 93%であった。

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　第 III 相試験：MALB3003 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

ITT 集団及び PP 集団における予防成功率及び予防有効率を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

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。

表 2.7.3.3.2-1　予防成功率及び予防有効率（ITT 集団及び PP 集団）

	ITT 集団		PP 集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
被験者数	140	124	134	113
予防成功率	78%	92%	81%	100%
予防成功率の差				
点推定値	-	31%	-	0%
95%信頼区間	-	13～68%	-	0～16%
P 値 [1]	-	0.002	-	<0.001
予防失敗				
合計	31	10	25	0
原虫血症	25	0	25	0
中止（有害事象）	0	0	0	0
中止（その他）	6	10	-	-
予防有効率 [2]				
点推定値	-	64%	-	100%
95%信頼区間	-	19～88%	-	65～100%

Data source: MALB3003 CSR Table 9, Table 10, Table 13

1. Mantel-Haenszel 検定
2. 予防有効率=100 x [1-(本薬群の予防失敗率/プラセボ群の予防失敗率)]

2.7.3.3.2.2. 第 IV 相試験：MAL30015 試験［マラリア流行地（ガボン）、熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある健康小児］

ITT 集団及び PP 集団における予防投与の結果を表 2.7.3.3.2-2 に示す。

ITT 集団では予防成功率がプラセボ群で 68%、本薬群で 90%であった。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。成功率の差は、ITT 集団で 21.8%（95%信頼区間：13.4%、30.2%）、PP 集団で 20.9%（95%信頼区間：14.0%、27.7%）であった。

表 2.7.3.3.2-2　マラリア予防成功率（ITT 集団及び PP 集団）

解析対象集団	結果	プラセボ群 例数 (%)	本薬群 例数 (%)
ITT	N	165	165
	失敗 [1]	52 (32)	16 (10)
	成功	113 (68)	149 (90)
PP	N	144	150
	失敗 [1]	31 (22)	1 (<1)
	成功	113 (78)	149 (99)

Data source：MAL30015 CSR Table 8

1. 血液塗抹標本で熱帯熱マラリア感染陽性が確認された症例を含む。ITT 集団では、さらに何らかの理由で中止・脱落となった症例も含む。

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。PP 集団と ITT 集団の予防有効率の違いは、試験からの中止・脱落、又は Week 12 に血液塗抹標本が得られなかったことによる。これら被験者は ITT 集団では失敗とみなされた。

その他の有効性評価として、腸チフス菌（IgG 及び IgA）、コレラ菌に対する抗体価の平均値は、プラセボ及び本薬の両群においてワクチン投与前と比較して投与後で上昇した。両群におけるワクチン投与前後の力価を以下に示す。

表 2.7.3.3.2-3　腸チフス菌及びコレラ菌に対する抗体価平均値（ITT 集団）

抗体	プラセボ群		本薬群		P 値
	被験者数	抗体価（SD）	被験者数	抗体価（SD）	
腸チフス菌 (IgG) (EU/mL)					
投与前	164	12.53 (26.62)	165	16.09 (66.07)	
投与後	123	38.24 (51.53)	152	36.64 (40.31)	
差	123	25.18 (45.60)	152	19.91 (61.18)	0.958
腸チフス菌 (IgA) (EU/mL)					
投与前	164	3.81 (17.07)	165	2.49 (6.05)	
投与後	123	5.73 (18.31)	152	4.81 (6.01)	
差	123	1.37 (4.13)	152	2.19 (5.19)	0.072
コレラ菌					
投与前	165	482.8 (1398.0)	165	282.8 (576.8)	
投与後	123	408.8 (849.6)	152	414.2 (650.3)	
差	123	202.8 (800.0)	152	161.2 (621.1)	0.637

Data source: MAL30015 CSR Table 13
EU: エンドトキシン活性単位
IgA: 免疫グロブリン A
IgG: 免疫グロブリン G

2.7.3.3.2.3. 第 III 相試験：MAL30012 試験（マラリア非流行地域、マラリア流行地へ渡航する健康小児）

ITT 集団及び PP 集団における最大有効率と 95%信頼区間を以下に示す。なお、最小有効率においては、スポロゾイト周囲（circumsporozoite：CS）タンパク抗体の検体を全例から収集できなかったため、算出できなかった。

表 2.7.3.3.2-4　最大有効率（ITT 集団及び PP 集団）

解析対象集団	ITT 集団		PP 集団	
治療群	本薬群	Chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群	本薬群	Chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群
症例数	110	111	94	95
予防失敗例数	0	0	0	0
最大有効率（%）	100	100	100	100
95%信頼区間	97, 100	97, 100	96, 100	96, 100

Data source: MAL30012 CSR Table 29

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

有効性評価に用いた海外臨床試験 3 試験では、部分集団による解析は行っていない。

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

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。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

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。

2.7.3.6.　付録

なし

2.7.4.　臨床的安全性

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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。

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、MAL30013 試験は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。また、マラリア予防における有効性及び安全性を評価するため、MALB3003 試験及び MAL30015 試験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に二重盲検ランダム化プラセボ対照試験として実施され、MAL30012 試験では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に非盲検ランダム化実薬対照試験として実施された。

本薬の安全性評価に用いた海外 4 試験の概要を表 2.7.4.1-1～表 2.7.4.1-2 に示す。

なお、各試験の試験デザインについては、マラリア治療効果を評価した MAL30013 試験は 2.7.3 臨床的有効性（治療）項に、マラリア予防効果を評価とした MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験については、2.7.3 臨床的有効性（予防）項に記載した。

表 2.7.4.1-1　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 2.7.4.1-2　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

2.7.4.1.2.　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。

2.7.4.1.2.1.　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。

2.7.4.1.2.2.　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。

2.7.4.1.2.3.　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）、ランダム化され予防期に盲検下で本薬又はプラセボを投与された。投与量は体重層に従い調節した。体重別の本薬投与量の概要を以下に示す（表 2.7.4.1-3）。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。

表 2.7.4.1-3　　本薬投与量の概要（MAL30015 試験）

体重（投与量）	統計値	アトバコン (mg/kg/回)	プログアニル塩酸塩 (mg/kg/回)
11-20 kg（1 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	3.5 (0.4)	1.4 (0.1)
	中央値	3.3	1.3
	範囲	3-5	1-2
21-30 kg（2 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	5.0 (0.6)	2.0 (0.2)
	中央値	5.2	2.1
	範囲	4-6	2-2
31-40 kg（3 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	5.4 (0.4)	2.2 (0.2)
	中央値	5.4	2.1
	範囲	5-6	2-2

Data source: MAL30015 CSR Table 14

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。治験薬の曝露期間の要約を以下に示す（表 2.7.4.1-4）。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。

表 2.7.4.1-4　　治験薬の曝露期間（予防期）（MAL30015 試験）

曝露期間（週）	プラセボ群 (N=165) n (%)	本薬群 (N=165) n (%)
≤1	2 (1)	2 (1)
>1-2	6 (4)	1 (<1)
>2-4	14 (8)	3 (2)
>4-6	18 (11)	5 (3)
>6-8	7 (4)	1 (<1)
>8-10	4 (2)	3 (2)
>10-12	1 (<1)	0
>12-14	113 (68)	150 (91)

Data source: MAL30015 CSR Table 15

2.7.4.1.2.4.　　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。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

マラリア治療を目的としたMAL30013試験及びマラリア予防を目的としたMALB3003試験、MAL30015試験及びMAL30012試験での人口統計学的特性を試験毎に記載する。治療を目的としたMAL30013試験の平均年齢は17.2-18.0歳であり、予防を目的としたMALB3003試験、MAL30015試験及びMAL30012試験の平均年齢は8.5-10歳であった。各試験での男女の割合はほぼ同程度であった。

2.7.4.1.3.1.　MAL30013試験（マラリア治療）

MAL30013試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-5に示す。年齢、性別、体重で本薬群とamodiaquine群で大きな差はなかった。

表 2.7.4.1-5　人口統計学的特性（MAL30013試験）

		安全性解析対象集団		PP集団	
		本薬群	amodiaquine群	本薬群	amodiaquine群
被験者数		100	100	92	78
年齢（月）	平均値（SD） 中央値 範囲	17.2 (8.2) 16.5 3-42	17.9 (9.2) 17.0 4-43	17.3 (8.2) 16.0 3-42	18.0 (9.4) 17.5 4-43
性別	女 男	45 (45%) 55 (55%)	45 (45%) 55 (55%)	42 (46%) 50 (54%)	37 (47%) 41 (53%)
人種	黒人	100 (100%)	100 (100%)	92 (100%)	78 (100%)
体重	≥5～<9 kg ≥9～<11 kg	28 (28%) 72 (72%)	29 (29%) 71 (71%)	25 (27%) 67 (73%)	21 (27%) 57 (73%)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 範囲	9.41 (1.35) 10.00 5.4-10.9	9.51 (1.32) 9.95 5.3-10.9	9.46 (1.29) 10.00 6.3-10.9	9.51 (1.38) 10.00 5.3-10.9
原虫数（/μL）	幾何平均値 中央値 範囲	21,233.6 22,800.0 1,600-200,000	22,061.5 25,680.0 1,100-190,200	21,238.4 22,800.0 1,600-200,000	22,584.2 24,630.0 1,200-190,200

Data source: MAL30013 CSR Table 12.3, Table 12.4

2.7.4.1.3.2.　MALB3003試験（マラリア予防）

MALB3003試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6に示す。性別、年齢、体重、身長で、本薬群とプラセボ群に大きな差はなかった。

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性（予防期）（MALB3003 試験）

		プラセボ群	本薬群
被験者数		140	125
性別	男	67 (48%)	65 (52%)
	女	73 (52%)	60 (48%)
年齢（歳）	平均値±SD	10±2.9	9±3.0
体重（kg）	平均値±SD	31±12.5	29±11.2
身長（cm）	平均値±SD	136±18.3	134±17.4

Data source: MALB3003 CSR Table 3
SD: Standard deviation

2.7.4.1.3.3.　MAL30015 試験（マラリア予防）

MAL30015 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-7 に示す。年齢、性別、体重、身長で、本薬群とプラセボ群に大きな差はなかった。

表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性（MAL30015 試験）

	統計値	プラセボ群 N=165	本薬群 N=165
年齢（歳）	平均値（SD） 中央値 範囲	8.5 (2.3) 9.0 5-13	8.8 (2.4) 9.0 4-14
性別	女（%） 男（%）	89 (54) 76 (46)	89 (54) 76 (46)
人種	黒人（%）	165 (100)	165 (100)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 範囲	26.2 (7.6) 24.0 15-40	26.1 (7.4) 24.0 13-40
身長（cm）	平均値（SD） 中央値 範囲	128.4 (14.5) 128.0 100-160	129.1 (14.7) 129.0 98-160

Data source：MAL30015 CSR Table 4

2.7.4.1.3.4.　MAL30012 試験（マラリア予防）

MAL30012 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示す。年齢、性別、人種、身長、体重で、本薬群と chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群に大きな差はなかった。

表 2.7.4.1-8　人口統計学的特性（MAL30012 試験）

		本薬群	chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群
被験者数		110	111
年齢（歳）	平均値 範囲	9.0 2-17	9.6 3-15
性別	女（%）	48 (44)	46 (41)
	男（%）	62 (56)	65 (59)
人種	アジア人（%）	4 (4)	3 (3)
	黒人（%）	8 (7)	10 (9)
	白人（%）	88 (80)	82 (74)
	その他（%）	10 (9)	16 (14)
身長（cm）	平均値 範囲	137.1 92-183	140.0 96-173
体重（kg）	平均値 範囲	32.7 13-100	33.6 11-55

Data source: MAL30012 CSR Table 4

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

有害事象の定義

マラリア治療試験では、治験薬投与開始後に新たに発現した症状・徴候あるいは治験薬投与前から認められた症状・徴候で、治験薬投与中あるいは終了後 30 日以内に悪化した症状・徴候と定義した。治験薬投与開始前に認められた症状・徴候が一時的に消失した場合であっても、治験薬投与終了後 30 日までに再発した場合は新たな有害事象として集計した。

マラリア予防試験では、治験薬投与開始後に発現した症状・徴候あるいは治験薬投与後に悪化した症状・徴候とした。マラリアの症状・徴候やマラリアの診断も有害事象の一つとして症例報告書に記載した。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は、以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害もしくは機能不全に陥るもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 先天異常をきたすもの
- 悪性腫瘍の発生
- 過量投与
- 被験者を危険にさらすもしくは上記事象を避けるために介入が必要となるもの

有害事象の重症度の評価

有害事象の程度を、軽度、中等度又は重度に分類した。

有害事象の治験薬との関連性の評価

有害事象の治験薬との関連性については、全4試験において、有害事象が治験薬投与と合理的な関連があるか否かを治験責任医師が「Yes（治験薬との関連が否定できない）」又は「No（治験薬との関連なし）」で評価した。

有害事象の評価期間

各試験において、治験薬投与開始から追跡期終了までの期間を有害事象の評価期間とした。

マラリア治療効果を評価したMAL30013試験においては、治験薬投与開始から追跡期終了までの期間に発現した有害事象を集計し、マラリア予防効果を評価したMAL30012試験、MALB3003試験及びMAL30015試験においては、治療期、予防期及び追跡期で発現した有害事象を集計した。

有害事象の読み替えと用いられた辞書

MAL30013試験、MAL30012試験及びMAL30015試験の総括報告書では、Medical Indications, Diseases, and Surgeries（MIDAS）を用いて有害事象を読み替えて集計された。本CTDでは、総括報告書に記載された有害事象名をThe Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J（version 14.0）の下層語（Lowest Level Terms: LLT）と照合し、完全一致した場合は対応する基本語（Preferred Terms: PT）に読み替え、完全一致しない場合はもっとも近い意味を持つと考えられる基本語（PT）に読み替え、PT毎に関連付けられているプライマリー器官別大分類（System Organ Class: SOC）とともに表示した。一方、MALB3003試験の総括報告書では、各有害事象はCOSTART（Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms）で読み替えて集計された。本CTDでは、COSTARTで読み替えられた有害事象名を、同様にMedDRA/JのLLTと照合し、完全一致した場合は対応するPTに読み替え、完全一致しない場合はもっとも近い意味を持つと考えられるPTに読み替え、プライマリーSOCとともに表示した。

2.7.4.2.1.1.　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　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（表 2.7.4.2-1）。

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（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-1　　有害事象発現頻度（MAL30013 試験）

器官別大分類 基本語	本薬群 (N=100)	amodiaquine 群 (N=100)
全体	67 (67%)	55 (55%)
胃腸障害		
下痢 [1]	22 (22%)	21 (21%)
嘔吐	10 (10%)	11 (11%)
便秘	2 (2%)	1 (1%)
腹部膨満	1 (1%)	2 (2%)
鼓腸	1 (1%)	0
腹痛	0	3 (3%)
悪心	0	1 (1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	9 (9%)	6 (6%)
無力症 [2]	1 (1%)	5 (5%)
疲労	1 (1%)	1 (1%)
神経系障害		
頭痛	2 (2%)	0
痙攣	1 (1%)	0
ジストニー	0	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚びらん	1 (1%)	0
そう痒症	1 (1%)	1 (1%)
蕁麻疹	0	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	26 (26%)	16 (16%)
口腔咽頭痛	3 (3%)	2 (2%)
口腔咽頭水疱形成	1 (1%)	0
耳および迷路障害		
外耳痛	1 (1%)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	5 (5%)	1 (1%)
脱水	1 (1%)	1 (1%)
血液およびリンパ系障害		
脾腫	1 (1%)	0
貧血	0	1 (1%)

器官別大分類 基本語	本薬群 (N=100)	amodiaquine 群 (N=100)
感染症および寄生虫症		
鼻炎	6 (6%)	2 (2%)
上気道感染	4 (4%)	3 (3%)
気道感染	4 (4%)	0
蠕虫感染 [3]	8 (8%)	4 (4%)
鼻咽頭炎	2 (2%)	5 (5%)
下気道感染	2 (2%)	2 (2%)
皮膚感染	1 (1%)	0
皮下組織膿瘍	1 (1%)	0
膿痂疹	1 (1%)	1 (1%)
耳感染	1 (1%)	0
気管支炎	1 (1%)	0
ダニ皮膚炎	1 (1%)	4 (4%)
消化管感染	0	1 (1%)
急性中耳炎	0	1 (1%)
傷害、中毒および処置合併症		
顔面損傷	1 (1%)	0
生殖系および乳房障害		
性器発疹	1 (1%)	0
肝胆道系障害		
肝炎	0	1 (1%)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30013 CSR Table 14.7

1. 本薬群では Diarrhea が 21 例、Recurrent diarrhea が 1 例、amodiaquine 群では Diarrhea が 20 例、Recurrent diarrhea が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「下痢」となった。
2. 本薬群では Weakness が 1 例、amodiaquine 群では Weakness が 4 例、Asthenia が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「無力症」となった。
3. 本薬群では Worms in stool が 5 例、Helminthiasis が 3 例、amodiaquine 群では Helminthiasis が 1 例、Intestinal helminthiasis が 3 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「蠕虫感染」となった。

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（表 2.7.4.2-2）。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。

表 2.7.4.2-2　治験開始後 8 日目までに発現した治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（MAL30013 試験）

器官別大分類 基本語	本薬群 (N=100)	amodiaquine 群 (N=100)
全体	11 (11%)	13 (13%)
胃腸障害		
下痢	6 (6%)	7 (7%)
嘔吐	2 (2%)	2 (2%)
便秘	1 (1%)	0
悪心	0	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	1 (1%)	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (1%)	3 (3%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (1%)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30013 CSR Table 14.9

2.7.4.2.1.1.2.　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（表 2.7.4.2-3）。

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（表 2.7.4.2-3）。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、本薬群で 42%（52/125 例）、プラセボ群で 41%（57/140 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。

表 2.7.4.2-3　　有害事象発現頻度（%）（予防期＋観察期）（MALB3003 試験）

器官別大分類 基本語	すべての有害事象		治験薬との関連が 否定できない有害事象	
	本薬群 （N=125）	プラセボ群 （N=140）	本薬群 （N=125）	プラセボ群 （N=140）
全体	79 (63)	91 (65)	52 (42)	57 (41)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	1 (<1)	0	0
心臓障害				
狭心症	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	3 (2)	4 (3)	0	2 (1)
耳痛	2 (2)	0	0	0
眼障害				
眼痛	2 (2)	1 (<1)	0	0
結膜炎	2 (2)	2 (1)	0	0
眼の障害	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害				
腹痛	43 (34)	41 (29)	39 (31)	40 (29)
嘔吐	9 (7)	9 (6)	9 (7)	8 (6)
下痢	3 (2)	4 (3)	0	2 (1)
歯の障害	2 (2)	4 (3)	0	0
悪心	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	7 (6)	17 (12)	0	1 (<1)
無力症	2 (2)	4 (3)	0	0
疼痛	1 (<1)	2 (1)	0	0
浮腫	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	15 (12)	9 (6)	0	0
膿瘍	4 (3)	3 (2)	0	0
中耳炎	2 (2)	2 (1)	0	0
感染	1 (<1)	2 (1)	0	0
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
尿路感染	1 (<1)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0
外耳炎	0	3 (2)	0	0
鼻炎	0	2 (1)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	4 (3)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害				
頚部痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経系障害				
頭痛	26 (21)	33 (24)	17 (14)	19 (14)
妊娠、産褥および周産期の状態				
妊娠合併症	0	2 (1)	0	0
生殖系および乳房障害				
月経困難症	1 (<1)	3 (2)	0	0

器官別大分類 基本語	すべての有害事象		治験薬との関連が 否定できない有害事象	
	本薬群 （N=125）	プラセボ群 （N=140）	本薬群 （N=125）	プラセボ群 （N=140）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	11 (9)	13 (9)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	5 (4)	0	1 (<1)
喀血	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	1 (<1)	0	0	0
そう痒症	0	3 (2)	0	1 (<1)
水疱性皮膚炎	0	2 (1)	0	0
血管障害				
低血圧	0	1 (<1)	0	0
その他				
その他の有害事象 [1]	7 (6)	12 (9)	0	0

Data source: MALB3003 CSR Table 19

1.　総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計されたものを示す。

2.7.4.2.1.1.3.　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（表 2.7.4.2-4）。

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（表 2.7.4.2-4）。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。一般的に、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、有害事象の重症度に関して群間に臨床的意義のある差は認められなかった。プラセボ群の 27%及び本薬群の 30%で軽度の有害事象が、プラセボ群の 28%及び本薬群の 27%で中等度の有害事象が報告された。

表 2.7.4.2-4　　有害事象発現頻度（予防期）（MAL30015 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=165) n (%)	本薬群 (N=165) n (%)
全体	70 (42)	73 (44)
感染症および寄生虫症		
蠕虫感染	1 (<1)	4 (2)
創傷感染	1 (<1)	4 (2)
皮膚感染	2 (1)	3 (2)
水痘	2 (1)	1 (<1)
ダニ皮膚炎	2 (1)	1 (<1)
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)
扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)
皮膚真菌感染	1 (<1)	1 (<1)
膿瘍	0	1 (<1)
中耳炎	0	1 (<1)
歯感染	0	1 (<1)
肛門膿瘍	0	1 (<1)
胃腸炎	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)
皮下組織膿瘍	2 (1)	0
眼瞼感染	1 (<1)	0
咽頭炎	1 (<1)	0
赤痢	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害		
リンパ節症	0	1 (<1)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	2 (1)
神経系障害		
頭痛	22 (13)	22 (13)
浮動性めまい	1 (<1)	0
眼障害		
眼痛	3 (2)	2 (1)
結膜炎	1 (<1)	0
耳および迷路障害		
耳痛	1 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	17 (10)	16 (10)
口腔咽頭痛	2 (1)	3 (2)
気管支痙攣	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=165) n (%)	本薬群 (N=165) n (%)
胃腸障害		
腹痛 [1]	14 (8)	22 (13)
嘔吐	5 (3)	9 (5)
下痢	8 (5)	2 (1)
歯痛	3 (2)	2 (1)
口腔粘膜びらん	1 (<1)	1 (<1)
舌痛	0	1 (<1)
悪心	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3 (2)	2 (1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	0	1 (<1)
筋肉痛	0	1 (<1)
関節痛	0	1 (<1)
頚部痛	1 (<1)	0
四肢痛	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害		
月経困難症	0	1 (<1)
乳房腫瘤	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	19 (12)	9 (5)
胸痛	0	1 (<1)
浮腫	1 (<1)	0
疲労	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症		
創傷	2 (1)	1 (<1)

MedDRA Ver. 14.0
Data source: MAL30015 CSR Table 23
1. プラセボ群では abdominal pain が 13 例、Exacerbation of abdominal pain が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「腹痛」となった。

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（表 2.7.4.2-5）。当該被験者（被験者番号：8713）は 8 歳の女児で、Day 61 に中等度の悪心が報告された。悪心は 24 時間以内に回復したため、治験薬の用量は変更しなかった。

表 2.7.4.2-5　治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（予防期）（MAL30015 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=165) n (%)	本薬群 (N=165) n (%)
全体	0	1 (<1)
胃腸障害		
悪心	0	1 (<1)

MedDRA Ver. 14.0
Data source: MAL30015 CSR Table 28

2.7.4.2.1.1.4.　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（表 2.7.4.2-6）。

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（表 2.7.4.2-6）。

治験薬投与期間に発現した有害事象で頻度の高いものは下痢、腹痛、嘔吐、発熱、悪心、頭痛であった。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。

表 2.7.4.2-6　有害事象発現頻度（%）（MAL30012 試験）

器官別大分類 基本語	本薬群 旅行開始～ 退去 7 日後 (N=110)	本薬群 実薬投与期間 (N=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～退去 7 日後 (N=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (N=111)
全体	39 (35)	39 (35)	41 (37)	46 (41)
感染症および寄生虫症				
気管支炎 [1]	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)
扁桃周囲膿瘍	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
外耳炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳感染 [2]	0	0	3 (3)	3 (3)
水痘	0	0	1 (<1)	1 (<1)
中耳炎	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
精神障害				
異常な夢	2 (2)	2 (2)	3 (3)	3 (3)
不安	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害				
頭痛	4 (4)	5 (5)	5 (5)	6 (5)
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	4 (4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嗜眠	0	2 (2)	0	0
眼障害				
視力障害	1 (<1)	1 (<1)	4 (4)	4 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
喘息	0	0	0	1 (<1)

器官別大分類 基本語	本薬群 旅行開始～ 退去 7 日後 (N=110)	本薬群 実薬投与期間 (N=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～退去 7 日後 (N=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (N=111)
胃腸障害				
下痢	23 (21)	24 (22)	28 (25)	30 (27)
悪心	8 (7)	9 (8)	6 (5)	11 (10)
腹痛	7 (6)	9 (8)	14 (13)	19 (17)
嘔吐	7 (6)	8 (7)	14 (13)	17 (15)
口腔内潰瘍形成	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
口内乾燥	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0
水疱	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	9 (8)	9 (8)	9 (8)	11 (10)
疲労	0	0	0	1 (<1)
無力症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30012 CSR Table 12

1. 総括報告書で報告された Bronchitis 及び Acute bronchitis は MedDRA で読み替えた結果いずれも「気管支炎」となった。
2. 総括報告書で報告された Otitis 及び Ear infection は MedDRA で読み替えた結果いずれも「耳感染」となった。

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（表 2.7.4.2-7）。

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。

表 2.7.4.2-7　治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（%）
（MAL30012 試験）

器官別大分類 基本語	本薬群 旅行開始～ 退去 7 日後 (N=110)	本薬群 実薬投与期間 (N=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～ 退去 7 日後 (N=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (N=111)
全体	8 (7)	9 (8)	9 (8)	16 (14)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0	0
精神障害				
異常な夢	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害				
嗜眠	0	2 (2)	0	0
頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	2 (2)
眼障害				
視力障害	0	0	2 (2)	2 (2)
胃腸障害				
下痢	3 (3)	4 (4)	2 (2)	3 (3)
口腔内潰瘍形成	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
腹痛	1 (<1)	2 (2)	4 (4)	8 (7)
嘔吐	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	6 (5)
悪心	0	1 (<1)	3 (3)	8 (7)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
疲労	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30012 CSR Table 16

2.7.4.2.1.2.　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。

2.7.4.2.1.3.　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。

2.7.4.2.1.3.1.　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、その内訳は下表のとおりである（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8　　重篤な有害事象一覧（MAL30013 試験）

投与群	被験者番号	年齢（月）	性別	人種	体重（kg）	発現日	有害事象	治験薬との関連性	重症度	発現期間	処置[1]	転帰
本薬	2780	17	女	黒人	9.6	1 日目	痙攣	なし	重度	1 日	中止	回復
amodiaquine	2793	25	女	黒人	9.3	3 日目	貧血	なし	重度	3 日	中止	回復
	2794	6	男	黒人	9.0	4 日目	下気道感染	なし	中等度	3 日	なし	回復
	2814	8	男	黒人	8.5	2 日目	ジストニー	なし	中等度	1 日	中止	回復

Data source: MAL30013 CSR Table 14.12
1.　治験薬投与に関する処置

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。

2.7.4.2.1.3.2.　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。

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1.　治験薬投与中止に至った有害事象

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験及びマラリア予防を目的とした MALB3003 試験、MAL30015 試験及び MAL30012 試験で治験薬投与中止に至った有害事象を試験毎に記載する。

2.7.4.2.1.4.1.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

本治験では 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。

2.7.4.2.1.4.1.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

治療期（治療期本薬群のみ）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。

2.7.4.2.1.4.1.3. 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。

2.7.4.2.1.4.1.4. 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。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本資料では、米国において提出された NDA 資料をもとに、各試験で報告・集計された有害事象を MedDRA/J の PT で読み替え、各 PT に対応するプライマリーSOC 毎に表示している。しかし、SOC 毎の集計は元々行われていなかったため、SOC 毎の発現頻度は集計できなかった。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

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。

2.7.4.3.1. 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。

2.7.4.3.2. 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。

2.7.4.3.3. 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。

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

マラリア治療を目的とした MAL30013 試験及びマラリア予防を目的とした MALB3003 試験におけるバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目を試験毎に記載する。両試験においてバイタルサインで異常な傾向は認められなかった。

2.7.4.4.1.　MAL30013 試験（マラリア治療）

治験期間を通じて、両群ともバイタルサインで異常な傾向は認められなかった。両群において体温及び心拍数はベースライン時にわずかに上昇したが、急性マラリアの小児に予想されるものであった。心拍数及び体温の平均値は治験薬投与後数日以内に正常値に戻った。

2.7.4.4.2.　MALB3003 試験（マラリア予防）

血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数及び体温に変化はみられなかった。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1.　内因性要因

2.7.4.5.1.1.　体重別有害事象発現率

MALB3003 試験及び MAL30015 試験で体重別の有害事象発現頻度を解析した。体重層別に部分集団解析を実施した結果、プラセボ群と本薬群で有害事象の発現頻度は同程度であり、有害事象の種類も同様であった。また、各体重層間で有害事象の発現頻度及び種類に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.1.　MALB3003 試験（マラリア予防）

MALB3003 試験での体重別の有害事象発現頻度を表 2.7.4.5-1 に示す。

プラセボ群では、体重 > 30-40 kg 群（平均年齢 11 歳、平均体重 34 kg）に次いで、体重 > 40 kg 群での有害事象の発現頻度が高かった。これらの患者層には年長児が多く含まれていることが要因と考えられた。プラセボ群と比較して、本薬群で発現頻度が特に高い事象はなかった。

表 2.7.4.5-1　体重別の有害事象発現頻度（%）（予防期＋観察期）（MALB3003 試験）

器官別大分類 基本語	11-20 kg		>20-30 kg		>30-40 kg		>40 kg		合計	
	プラセボ群 (N=40)	本薬群 (N=37)	プラセボ群 (N=35)	本薬群 (N=36)	プラセボ群 (N=30)	本薬群 (N=26)	プラセボ群 (N=35)	本薬群 (N=26)	プラセボ群 (N=140)	本薬群 (N=125)
全体	25 (63)	26 (70)	19 (54)	23 (64)	23 (77)	14 (54)	24 (69)	16 (62)	91 (65)	79 (63)
血液およびリンパ系障害										
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
心臓障害										
狭心症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害										
回転性めまい	0	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (4)	2 (6)	2 (8)	4 (3)	3 (2)
耳痛	0	0	0	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (2)
眼障害										
結膜炎	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	1 (4)	2 (1)	2 (2)
眼痛	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (3)	1 (4)	1 (<1)	2 (2)
眼の障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害										
腹痛	9 (23)	14 (38)	9 (26)	14 (39)	13 (43)	6 (23)	10 (29)	9 (35)	41 (29)	43 (34)
嘔吐	4 (10)	2 (5)	2 (6)	3 (8)	3 (10)	2 (8)	0	2 (8)	9 (6)	9 (7)
下痢	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)	1 (4)	4 (3)	3 (2)
歯の障害	0	2 (5)	2 (6)	0	2 (7)	0	0	0	4 (3)	2 (2)
悪心	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (4)	2 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態										
発熱	8 (20)	3 (8)	0	2 (6)	4 (13)	0	5 (14)	2 (8)	17 (12)	7 (6)
無力症	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (4)	2 (6)	0	4 (3)	2 (2)
疼痛	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	1 (4)	2 (1)	1 (<1)
浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症										
インフルエンザ	1 (3)	3 (8)	0	6 (17)	2 (7)	3 (12)	6 (17)	3 (12)	9 (6)	15 (12)
膿瘍	0	2 (5)	2 (6)	0	1 (3)	2 (8)	0	0	3 (2)	4 (3)
中耳炎	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (4)	0	0	2 (1)	2 (2)
感染	0	1 (3)	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)
気管支炎	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
外耳炎	0	0	0	0	2 (7)	0	1 (3)	0	3 (2)	0
鼻炎	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	2 (1)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	3 (8)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	4 (3)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害										
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害										
頭痛	4 (10)	5 (14)	4 (11)	7 (19)	10 (33)	4 (15)	15 (43)	10 (38)	33 (24)	26 (21)
妊娠・産褥および周産期の状態										
妊娠合併症	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2 (1)	0

器官別大分類 基本語	11-20 kg		>20-30 kg		>30-40 kg		>40 kg		合計	
	プラセボ群 (N=40)	本薬群 (N=37)	プラセボ群 (N=35)	本薬群 (N=36)	プラセボ群 (N=30)	本薬群 (N=26)	プラセボ群 (N=35)	本薬群 (N=26)	プラセボ群 (N=140)	本薬群 (N=125)
生殖系および乳房障害										
月経困難症	0	0	0	0	0	0	3 (9)	1 (4)	3 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	3 (8)	4 (11)	3 (9)	3 (8)	5 (17)	3 (12)	2 (6)	1 (4)	13 (9)	11 (9)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3)	1 (3)	3 (10)	0	1 (3)	0	5 (4)	1 (<1)
喀血	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害										
発疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
そう痒症	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)	0	3 (2)	0
水疱性皮膚炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	2 (1)	0
血管障害										
低血圧	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
その他										
その他の有害事象 [1]	4 (10)	4 (11)	3 (9)	0	2 (7)	2 (8)	3 (9)	1 (4)	12 (9)	7 (6)

Data source: MALB3003 CSR Table 23, Table 24

1.　総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計されたものを示す。

2.7.4.5.1.1.2.　MAL30015 試験（マラリア予防）

MAL30015 試験での体重別の有害事象発現頻度を示す（表 2.7.4.5-2）。

表 2.7.4.5-2　体重別の有害事象発現頻度（MAL30015 試験）

体重	プラセボ群 (N=55) n (%)	本薬群 (N=55) n (%)
11-20 kg	21 (38)	24 (44)
21-30 kg	22 (40)	24 (44)
31-40 kg	27 (49)	25 (45)

Data source: MAL30015 CSR Table 30

体重 11-20 kg の小児で多少違いがみられたものの、体重別に比較した場合、プラセボ群と本薬群で有害事象の発現頻度は同様であった。また、体重別にいずれかの群で発現頻度が 5%以上であった有害事象を以下に示す（表 2.7.4.5-3）。下痢及び発熱はいずれの体重層においても、本薬群と比べプラセボ群の方が発現頻度が高かった。腹痛及び頭痛に関しては、体重の重い層（体重 31-40 kg）でプラセボ群と比べ本薬群の方が発現頻度が高かった。更に、腹痛及び頭痛に関しては、本薬群では体重が増えるに従い発現例数も増加した。嘔吐は体重の軽い層（体重 11-20 kg）でプラセボ群と比べ本薬群の方が発現頻度が高かった。各体重層の例数は少数であったものの、本薬群での胃腸障害の発現状況は、過去の本薬の試験で報告された有害事象と同様であった。

表 2.7.4.5-3　いずれかの群で発現頻度が 5%以上であった体重別有害事象発現頻度（MAL30015 試験）

有害事象 基本語	プラセボ群			本薬群		
	11-20 kg (N=55) n (%)	21-30 kg (N=55) n (%)	31-40 kg (N=55) n (%)	11-20 kg (N=55) n (%)	21-30 kg (N=55) n (%)	31-40 kg (N=55) n (%)
頭痛	4 (7)	9 (16)	9 (16)	2 (4)	9 (16)	11 (20)
発熱	5 (9)	6 (11)	8 (15)	3 (5)	3 (5)	3 (5)
咳嗽	7 (13)	3 (5)	7 (13)	9 (16)	2 (4)	5 (9)
腹痛 [1]	3 (5)	6 (11)	4 (7)	3 (5)	8 (15)	11 (20)
下痢	2 (4)	4 (7)	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)
嘔吐	1 (2)	2 (4)	2 (4)	4 (7)	3 (5)	2 (4)
蠕虫感染	0	1 (2)	0	3 (5)	0	1 (2)

Data source: MAL30015 CSR Table 30

1.　プラセボ群の 1 例で報告された Exacerbation of abdominal pain は含まれていない。

2.7.4.5.1.2.　腎機能障害

重度の腎機能低下者（CL_{cr}：＜30 mL/min）13 例及び健康成人 13 例を対象に配合錠 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、重度の腎機能低下者での血漿中プログアニル及び cycloguanil の $AUC_{0-\infty}$は有意に増加し、$t_{1/2}$も延長した。これらを踏まえて、重度の腎機能低下者でのマラリア予防の際には可能な限り代替療法を用いるように助言する必要があると考えられた。一方、軽度（50～70 mL/min）及び中等度（30～50 mL/min）の腎機能低下者での血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil の CL/F 及び AUC は健康成人と同程度であったことから、これらの被験者で本薬の用量の調節は必要ないと考えられた（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

2.7.4.5.1.3.　肝機能障害

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 例を対象に配合錠 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、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態について検討した。その結果、肝機能低下患者で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 $AUC_{0-\infty}$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ず、有害事象の発現にも差はみられなかった。したがって、軽度～中等度の肝機能低下患者では本薬の用量の調節は必要ないと考えられた（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

2.7.4.5.2.　外因性要因

本薬の安全性に影響を及ぼす可能性がある外因性要因としては、食事の影響が挙げられる。健康成人にアトバコン内用懸濁液を単回経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{max} 及び

$AUC_{0-\infty}$は摂食後には約 2.5～3.5 倍（算術平均値）に増加し、食事による吸収の増加が認められた。一方で、プログアニルは食事の影響を受けない（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.）。本薬は食後又は乳飲料とともに服用することが重要であることを患者に指導する必要があると考えられる。

2.7.4.5.3.　　薬物相互作用

テトラサイクリン

アトバコンとテトラサイクリンの併用により、アトバコンの血漿中薬物濃度は約 40%低下するため、テトラサイクリンを併用する場合は注意が必要である（1.13.1.3.1.「サムチレール内用懸濁液 15%（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

メトクロプラミド

アトバコンとメトクロプラミドの併用により、アトバコンの血漿中濃度を有意に減少させるため、メトクロプラミドを併用する場合は注意が必要である（1.13.1.3.1.「サムチレール内用懸濁液 15%（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

リファンピシン、リファブチン

アトバコンとリファンピシンあるいはリファブチンの併用により、アトバコンの血漿中薬物濃度はそれぞれ Cavgss が約 53%、AUCss 約 34%低下し、$t_{1/2}$ はそれぞれ約 33 時間、約 14 時間短縮した。患者によっては有効な血中濃度に達しない可能性があるため、併用しないことが望ましい（1.13.1.3.1.「サムチレール内用懸濁液 15%（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

ワルファリン

プログアニル塩酸塩はクマリン系抗凝固剤の効果を増強する可能性がある。これらの薬物を併用する場合は注意が必要である[Armstrong, 1991][Ringwald, 2009]。

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 Cmin, 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（1.13.1.3.1.「サムチレール内用懸濁液 15%（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

蛋白結合

プログアニル及び cycloguanil の薬物動態はアトバコンの併用投与で変化しなかったことから、アトバコンはプログアニル及び cycloguanil の蛋白結合を置換しないと考えられた（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。アトバコンは蛋白結合率が高いが（99.9%超）、*in vitro* で他の血漿蛋白結合率が高い薬剤の置換作用はみられていないため、体内で薬剤の置換によって引き起こされる相互作用は起こりにくいと考えられる（1.13.1.3.1.「サムチレール内用懸濁液 15%（初回承認時）資料概要」の 2.7.2.）。

CYP2C19

肝臓での cycloguanil への代謝には、CYP2C19 が関与することが報告されている。健康成人での CYP2C19 の poor metabolizer（4 例）に配合錠 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。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。なお、これまでのマラリアの予防及び治療において、併用投与での治療の失敗が代謝能の違いであるという根拠は確認されていない（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.）。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

ラットを用いたアトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用投与による胚・胎児発生に関する試験では、50:20 mg/kg/日まで経口投与したところ、50:20 及び 0:20 mg/kg/日群で母動物の死亡（死因不明）が認められた。胎児では、0:20 mg/kg/日群で尿管拡張（内臓変異）の発現率の高値がみられたが、催奇形性は認められなかった。以上より、母動物に対する無毒性量は 25:10 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 50:20 mg/kg/日と推定された。

ウサギを用いたアトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用投与による胚・胎児発生に関する試験では、100:40 mg/kg/日まで経口投与したところ、100:40 mg/kg/日群で母動物毒性（死亡、自発運動低下、正向反射の消失、体重・摂餌量低値、胃びらんなど）が認められた。50:20、100:0 及び 0:40 mg/kg/日群でも死亡（死因不明）が認められた。催奇形性はみられなかった。以上より、母動物に対する無毒性量は 25:10 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100:40 mg/kg/日と推定された（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.6.6.）。

アトバコン及びプログアニル塩酸塩の併用投与による生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギともに胚・胎児毒性はみられず、催奇形性作用も認められなかったが、ウサギで母動物毒性がみられた。また、アトバコンのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、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ことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした（1.13.1.3.2.「マラロン®配合錠（初回承認時）資料概要」の 2.6.6.）。

MALB3003 試験で治験中に 2 例が妊娠した。1 例（被験者番号：01047）はプラセボ群に割り付けられ、12 週時に妊娠が発覚した。本報告書作成時において、妊娠の転帰は不明である。他の 1 例（被験者番号：01171）もプラセボ群に割り付けられ、12 週時に妊娠が発覚した。およそ 5 週間後に社会経済的理由により、妊娠中絶が行われた。

2.7.4.5.5.　過量投与

本薬の臨床試験では、過量投与の報告はなかった。過量投与の十分な経験がないため、具体的な対処法を提案することはできないが、過量投与が発生した場合は、患者の観察を慎重に行い、標準的な支持療法を行う必要がある。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

本薬の臨床試験では薬物乱用の報告はなく、また本薬の薬理作用から乱用の可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

本薬の投与を中止した際の影響を検討した試験は実施していない。マラリア予防試験において、少なくても 12 週間投与したが、投与終了後の観察期で離脱症状を示すような有害事象は認められなかった。本薬の薬理作用から離脱症状及び反跳現象が生じる危険性は低いと考えられる。

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自転車運転や機械操作に対する本薬の影響を検討した試験は実施していないが、本薬の薬理作用から、そのような操作に影響を及ぼすことはないと予測される。

2.7.4.6.　市販後データ

2.7.4.6.1.　海外における市販後データ

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。

2015 年 6 月までの累計として配合錠は約 5.1 億錠、小児用配合錠は約 3800 万錠が販売されていることが推定される。

マラリアの予防において、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。小児用配合錠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（21-30kg で小児用配合錠 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 2015 年 6 月までの累計として小児用配合錠が約 63 万コースに供されたと推定される。

2.7.4.6.2.　海外で報告された重篤な有害事象

2015 年 9 月 30 日までに英国 GlaxoSmithKline 社で入手した、小児用配合錠を使用した患者における海外の臨床試験（未開鍵症例は除く）及び自発報告由来の本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.6-1 に示す。配合錠及び小児用配合錠の安全性プロファイルは定期的に検討され、一連の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）にまとめられ、本薬が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（CCDS）を、新たな副作用が特定された際等に継続的に更新している。本薬の安全性は現在も監視が続けられており、そ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。

表 2.7.4.6-1　英国 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧

対象期間：英国承認から 2015 年 9 月 30 日まで
本表は以下のデータを含む
・対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した重篤な有害事象。
・対象期間内に海外の臨床試験及び製造販売後の報告から入手した本剤との関連が否定できない小児用製剤使用患者におけるすべての重篤な有害事象。
・本表で報告された有害事象に対し MedDRA（Version 18.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。

小児（15 歳未満）におけるマラリア治療により発現した有害事象

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	発現件数
血液およびリンパ系障害	貧血	1
先天性、家族性および遺伝性障害	第Ｖ因子欠乏症	1
胃腸障害	嘔吐	1
一般・全身障害および投与部位の状態	治療不成功	2
肝胆道系障害	急性肝不全	1
	胆汁うっ滞	1
	肝壊死	1
	黄疸	1
感染症および寄生虫症	敗血症	1
臨床検査	肝機能検査異常	1
代謝および栄養障害	低血糖症	2
神経系障害	肝性脳症	1

小児（15 歳未満）におけるマラリア予防により発現した有害事象

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	発現件数
血液およびリンパ系障害	溶血	1
	貧血	1
先天性、家族性および遺伝性障害	嚢胞性リンパ管腫	1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1
眼障害	眼部腫脹	1
	黄疸眼	1
	視力障害	1
胃腸障害	胃腸障害	1
	悪心	1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
	無力症	1
	疲労	1
	歩行障害	1
	発熱	1
	腫脹	1
肝胆道系障害	黄疸	1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
感染症および寄生虫症	熱帯熱マラリア原虫感染	1

	マラリア	3
	膿疱性皮疹	1
	感染性皮膚潰瘍	1
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	2
	挫傷	1
臨床検査	肝酵素上昇	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	急性リンパ性白血病	1
神経系障害	運動失調	1
	構語障害	1
	意識レベルの低下	1
	失神	1
	てんかん	1
	痙攣発作	2
	全身性強直性間代性発作	1
	頭痛	3
	自閉症	1
精神障害	攻撃性	1
	幻覚	1
	錯乱状態	1
	失見当識	1
	抑うつ気分	1
	喉頭浮腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1
皮膚および皮下組織障害	斑状出血	1
	血管浮腫	1
	光線過敏性反応	1

2.7.4.6.3.　国内における市販後データ

マラリア予防又は治療を対象とした配合錠を使用した国内の使用成績調査（平成 25 年 2 月より実施）において、平成 27 年 9 月 30 日時点で予防を使用理由とした調査票固定症例 510 例のうち、体重 40kg 以下の小児症例は 2 例（体重 20kg 及び 27kg；それぞれ 1 日 1 回配合錠 1/4 錠及び 1/2 錠を 18 日間使用）収集され、有害事象の発現は認められていない。また、治療を使用理由とした調査票固定症例 17 例において、体重 40kg 以下の小児症例は収集されていない。

2.7.4.7.　付録

なし

2.7.5.　参考文献

Armstrong G, Beg MF, Scahill S. Warfarin potentiated by proguanil. *BMJ*. 1991;303(6805):789.

Ringwald J, Strobel J, Eckstein R. Travel and Oral Anticoagulation. *J Travel Med*. 2009;16(4):276-83.

2.7.6.　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）		被験者数（投与例数）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
MALB1002	生物学的同等性	非盲検、ランダム化、3 期クロスオーバー（休薬期間 3 週間以上）	健康成人男女（脂肪 23 g を含有する標準朝食摂食後）	成人用製剤 2 錠及び小児用製剤 8 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500/200 mg）をそれぞれ単回経口投与		43	完了 完全な報告書 [5.3.1.2]
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
115-123	薬物動態	非盲検、非対照	タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者（5-12 歳）	アトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 11-20 kg では 250/100 mg、21-30 kg では 500/200 mg、31-40 kg では 750/300 mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与		9	完了 完全な報告書 [5.3.3.2]
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
MAL30013	有効性 (治療効果) 安全性 忍容性	単施設 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	合併症のない急性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、3 日間経口投与*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)	100	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
				amodiaquine 群	Amodiaquine 1%懸濁液、10 mg/kg/日(塩基として)、1 日 1 回 3 日間投与	100	
MALB3003	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	マラリア感染リスクのある健康小児 (4-16 歳)	治療期			完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
				体重により以下の用量の本薬を 1 日 1 回、3 日間経口投与 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		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、12 週間経口投与 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	125	
				プラセボ群	体重により以下のプラセボ錠を 1 日 1 回、12 週間経口投与 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	

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）		被験者数（投与例数）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
MAL30015	有効性 (予防効果) 安全性 忍容性	単施設 二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	マラリア感染リスクのある 健康小児 (4-16 歳)	治療期			完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
				体重により以下の用量の artesunate を 1 日 1 回、3 日間経口投与 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		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、12 週間経口投与*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)	165	
				プラセボ群	体重により以下のプラセボ錠を 1 日 1 回、12 週間経口投与 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	
MAL30012	安全性 有効性 (予防効果)	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	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。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） 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	110	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
				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。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 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。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） 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)	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 09:25:31

MALB1002試験

MALB1002 試験

1. 治験の標題

A study to evaluate the bioequivalence of MALARONE tablets with proguanil hydrochloride supplied by [redacted] (reference) or [redacted] and a quarter-strength paediatric tablet

2. 報告書番号

GM1997/00064/00

3. 治験責任医師

Dr [redacted][1], [redacted][1], [redacted][2], [redacted][3], [redacted][4]

4. 実施医療機関

1. [redacted], UK
2. [redacted], UK
3. Clinical Pharmacology, Glaxo Wellcome, Greenford, UK
4. Bioanalysis and Drug Metabolism, Glaxo Wellcome, Ware, UK

5. 公表文献

本報告書作成時点でなし

6. 治験期間

1996 年 11 月 9 日～1997 年 1 月 16 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

本試験の目的は 3 種類の Malarone 錠、すなわち [redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩を含有する標準（成人用）錠剤、[redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩を含有する錠剤及び [redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩を含有する小児用の 1/4 含量の錠剤のバイオアベイラビリティを評価することである。

9. 治験方法

本試験は休薬期間を設定した非盲検、ランダム化、3 期クロスオーバー試験である。

10. 治療及び投与

被験者はそれぞれの投与期にアトバコン 250 mg 及び [redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する Malarone 錠 2 錠（2×[redacted]）、アトバコン 250 mg 及び [redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する Malarone 錠 2 錠（2×[redacted]）、又はアトバコン 62.5 mg 及び [redacted] 社が供給したプログアニル塩酸塩 25 mg を含有する Malarone 錠 8 錠（8×[redacted]）を水 200 mL とともに単回経口服用した。なお、投与期の間には、3 週間以上の休薬期間を設けた。

11. 評価基準

薬物動態

血漿中のアトバコン、プログアニルおよび cycloguanil 濃度測定に供する血漿検体を得るために以下の時点で採血（7.5 mL）を採取した：

- 投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、12、16、24、32、48、72、96、120、144、168、240*および 336 時間*［* 検体はアトバコンのみ定量（採血量 5 mL）］

安全性：

各被験者の病歴を確認し、診察（12 誘導心電図を含む）を実施した。試験前に生化学的検査、血液学的検査、尿検査、肝炎、血清学的検査、HIV および乱用薬物に関して標準的スクリーニングを実施した（試験初日前 3 週間以内）。

試験前後の検査の他に、その間に 2 回の安全性検査を実施した。

12. 治験対象集団の結果

健康若年被験者 43 例が本試験に参加した。初回投与後に被験者番号 1681 番及び 1690 番は試験を中止し、1 例を他の被験者で置き換えた。

13. 安全性の結果

13.1.　有害事象

試験期間中に 158 件の有害事象が報告された。3 つの投与群でもっとも多く報告された有害事象は頭痛の 38 件であった。

おもな有害事象を下記の表にまとめた。

	投与前	2×[redacted]	2×[redacted]	8×[redacted]
被験者数	43	41	41	43
有害事象の発現数	1	40	54	63
薬物が関連する有害事象の発現数	0	18	13	20
薬物が関連する有害事象が発現した被験者数	0	13	10	14
有害事象が発現した被験者数	1	27	25	30

有害事象はいずれも軽度～中等度であり、重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。

1 例は有害事象のために試験を中止した。本被験者（被験者番号 1690）は血尿及び左腰腹痛を報告した。これらは、いずれも中等度であり、治験薬投与との関連性は低いと考えられた。詳細な調査のために本被験者をコンサルタントに紹介したが、被験者は拒否し、有害事象は自然消失した。

被験者番号 1681 は個人的な理由のために試験を中止し、代わりに被験者番号 1703 を組み入れた。有害事象は軽度～中等度であった。また、いずれの投与でも高い忍容性が確認された。

14. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

14.1. 薬物動態

血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度測定に供する血漿検体を得るために以下の時点で採血（7.5 mL）を採取した：

投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、12、16、24、32、48、72、96、120、144、168、240*及び 336 時間*

* 検体はアトバコンのみ定量（採血量 5 mL）

結果：

3 種類の投与を実施した後の血漿中アトバコン及びプログアニルの濃度-時間推移の薬物動態解析結果を下記に要約した。

アトバコンに関する結果

薬物動態パラメータの幾何平均値の推定値及び 95% CI を次に示す。

パラメータ	投与	最小二乗幾何平均値	95% CI
$AUC_{0-\infty}$ (μg.hr/mL)	2×[redacted]	288	271 – 307
	2×[redacted]	244	229 – 260
	8×[redacted]	376	353 – 400
C_{max} (μg/mL)	2×[redacted]	3.4	3.2 – 3.7
	2×[redacted]	3.3	3.0 – 3.5
	8×[redacted]	4.2	3.9 – 4.6
$t_{1/2}$ (hr)	2×[redacted]	76.1	72.3 – 80.1
	2×[redacted]	69.7	66.2 – 73.3
	8×[redacted]	71.6	68.0 – 75.3
t_{max} (hr)*	2×[redacted]	3	2 – 32
	2×[redacted]	4	2 – 48
	8×[redacted]	4	2 – 32

$AUC_{0-\infty}$：投与 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：みかけの消失半減期

*：中央値及び範囲

投与群間の比の推定平均値とその 90% CI 及び p 値を以下に示した。

パラメータ	比較	平均比 (%)	90% CI	p 値
$AUC_{0-\infty}$	2×[redacted]/2×[redacted]	85	79 – 91	0.0003
	8×[redacted]/2×[redacted]	130	121 – 140	< 0.0001
C_{max}	2×[redacted]/2×[redacted]	96	88 – 104	0.4000
	8×[redacted]/2×[redacted]	125	114 – 136	0.0001
t_{max} #1	2×[redacted]/2×[redacted]	0.5	0.0 – 1.5	0.1972
	8×[redacted]/2×[redacted]	1.0	0.5 – 1.5	0.0107

#1：中央値の差及び 90% CI

[redacted] 社から供給された成人用錠剤は C_{max} の比及び 90% CI が [redacted] 社から供給された成人用錠剤と生物学的に同等であり、0.80～1.25 の生物学的同等性の許容範囲内であった。2 錠剤間で $AUC_{0-\infty}$を比べるとその比は 0.85 で許容基準値内であったが、90% CI は 0.79～0.91 と許容下限からわずかに外れていた。

小児含量の錠剤は C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の点推定値及び 90% CI が 0.80～1.25 の生物学的同等性許容範囲から外れており、成人用錠剤と生物学的に同等ではないと判断された。成人用錠剤 2 錠と比べて、小児含量錠剤 8 錠の表面積が大きいことがアトバコンの吸収を促進すると考えられたが、結果的には C_{max} は 25%、$AUC_{0-\infty}$は 30%上昇した。

プログアニルに関する結果

薬物動態パラメータの幾何平均値の推定値及び 95% CI を次に示す。

パラメータ	投与	最小二乗幾何平均値	95% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	2×[redacted]	2065	1966 – 2168
	2×[redacted]	2144	2042 – 2252
	8×[redacted]	2147	2045 – 2255
C_{max} (ng/mL)	2×[redacted]	177	169 – 186
	2×[redacted]	171	164 – 179
	8×[redacted]	167	160 – 175
$t_{1/2}$ (hr)	2×[redacted]	14.1	12.7 – 15.8
	2×[redacted]	13.8	12.4 – 15.5
	8×[redacted]	14.3	12.8 – 16.0
t_{max} (hr)*	2×[redacted]	3	1 – 6
	2×[redacted]	3	1 – 6
	8×[redacted]	3	2 – 4

*：中央値及び範囲

投与群間の比の推定平均値とその 90% CI 及び p 値を以下に示した。

パラメータ	比較	平均比 (%)	90% CI	p 値
$AUC_{0-\infty}$	2×[redacted]/2×[redacted]	104	98 – 110	0.2775
	8×[redacted]/2×[redacted]	104	98 – 110	0.2604
C_{max}	2×[redacted]/2×[redacted]	97	92 – 102	0.3201
	8×[redacted]/2×[redacted]	94	89 – 100	0.0842
t_{max}*	2×[redacted]/2×[redacted]	0.0	-1.0 – 1.0	0.9261
	8×[redacted]/2×[redacted]	0.0	-1.0 – 0.0	0.5808

*：中央値の差及び 90% CI

プログアニルの薬物動態パラメータについて、いずれも統計的に有意な群間差は認められなかった。

15. 結論

アトバコン 250 mg 及び［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する Malarone 錠 2 錠はアトバコン 250 mg 及び［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する Malarone 錠 2 錠と生物学的に同等であった。

アトバコンの Cmax に関して、［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩を含有する Malarone 錠 2 錠は［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩を含有する Malarone 錠 2 錠と生物学的に同等であったが、アトバコンの AUC(0-inf)の 90% CI（0.79～0.91）は 0.80～1.25 の生物学的同等性の基準下限からわずかに外れていた。

アトバコン 62.5 mg 及び［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩 25 mg を含有する Malarone 錠（小児用）8 錠はプログアニルの Cmax 及び AUC(0-inf)に関して、アトバコン 250 mg 及び［redacted］社から供給されたプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する Malarone 錠（成人用）2 錠といずれも生物学的に同等であった。しかしながら、小児用の錠剤はアトバコンのバイオアベイラビリティに関して、成人用の錠剤と生物学的に同等ではなく、Cmax 及び AUC(0-inf)はそれぞれ平均 25 及び 30%上昇した。なお、すべての投与薬剤での忍容性が高かった。

16. 報告書の日付

［redacted］年［redacted］月

115-123試験

115-123 試験

1. 治験の標題

Pharmacokinetics of atovaquone, proguanil, and cycloguanil after combination treatment of acute P. falciparum malaria in Thai children

2. 報告書番号

BLVS/96/0001

3. 治験責任医師

Dr. [redacted], Dr. [redacted], Miss. [redacted], Prof. [redacted]

4. 実施医療機関

[redacted], Thailand

5. 公表文献

本報告書作成時点でなし

6. 治験期間

1994 年 6 月～1994 年 12 月

7. 開発のフェーズ

第 II/III 相

8. 目的

1. タイでの急性熱帯熱小児マラリア患者を対象にアトバコンとプログアニルを用いた併用治療の有効性を評価する
2. タイでの急性熱帯熱小児マラリア患者を対象にアトバコンとプログアニルを用いた併用治療の安全性と忍容性を評価する
3. アトバコンとプログアニルによる併用治療を受けたタイ人の小児マラリア患者を対象にアトバコンの薬物動態の特徴を明らかにする

なお、本試験での安全性及び有効性に関しては、別報告書（BQRT/95/0005）で報告している。本報告書は併用治療を実施してアトバコン、プログアニル及びその代謝物である cycloguanil の薬物動態の特徴を明らかにすることを目的とした薬物動態学的側面に関するものである。

9. 治験方法

本試験は非盲検、非対照の臨床試験である。治験実施計画書は患者の登録前にタイの Ministry of Public Health Ethics Committee で検討され、承認された。発熱などの急性症状があり、合併症を伴わず寄生虫密度が 1,000～200,000 寄生虫/μL である寄生虫血症を発症した 5～12 歳の熱帯熱マラリア男児又は女児の患者について両親又は保護者から文書による同意を取得後に試験に組み入れた。アトバコンの 250 mg を含有する錠剤及びプログアニルの 100 mg を含有する錠剤を食後に同時投与した。なお、可能な限り、治験薬の各投与前 45 分以内に食事、オバルチン（Ovaltine）又は豆乳を患者に摂取させた。

薬物動態学的特性を評価するために小児 10 例を対象に投与前、投与開始後の 1、2、4、8、16、24、48、54、60、72、120 及び 144 時間に静脈血の採血（5 mL）を予定した。残りの患者では、症状が再燃した場合に血漿中のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil を定量するために投与後 8 及び 96 時間に採血した。投与後 8 時間の検体はプログアニルの poor metabolizer を rapid metabolizer と区別する上で最適である。

10. 診断及び主要な組入れ基準

発熱などの急性症状があり、合併症を伴わず寄生虫密度が 1,000～200,000 寄生虫/μL である寄生虫血症を発症した 5～12 歳の熱帯熱マラリア男児又は女児患者。

11. 治療及び投与

1. アトバコン 250 mg 錠（ロット番号：93B5186、Glaxo Wellcome 社（Dartford、Kent、UK））
2. プログアニル 100 mg 錠（ロット番号：94C5302（PALUDRINE として提供））

アトバコン及びプログアニルの 1 日量を mg/kg 換算で投与した。

体重 (kg)	アトバコンの用量 (mg)	プログアニルの用量 (mg)
11～20	250	100
21～30	500	200
31～40	750	300

投与期間：

1 日 1 回 3 日間

12. 評価基準

投与 3 日目の最終投与後にアトバコン、プログアニル及びその代謝物である cycloguanil について、以下の薬物動態パラメータを血漿中濃度-時間推移から非コンパートメント法で算出した（C_{max}、t_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$）。また、アトバコン及びプログアニルの CL/F 及び Vz/F、プログアニルに対する cycloguanil の AUC 比を算出した。

13. 統計手法

結果の要約は記述統計量を用いた。

14. 治験対象集団の結果

血漿中濃度-時間推移を確認するために試験に登録した小児 30 例のうち 10 例を選択した。10 例のうち 1 例は試験を中止した（血漿中濃度-時間推移は 9 例から得られた）。

15. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

15.1. 薬物動態

アトバコン及びプログアニルを 1 日 1 回 3 日間投与した急性熱帯熱マラリア患者 9 例（男児 5 例、女児 4 例）でのアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態について評価した。患者年齢は 9±2 歳、体重は 25±5 kg であった（平均値±SD）。体重に基づいてアトバコン及びプログアニルの用量を調節した結果、投与量はアトバコンでは 444±167 mg（17.3±3.9 mg/kg）、プログアニルでは 178±67 mg（6.9±1.6 mg/kg）であった。

非コンパートメント法で算出した主要な薬物動態パラメータの平均値（±SD）を以下に示す。

パラメータ (単位)	アトバコン	プログアニル	cycloguanil
t_{max} (hr)	11.4 ± 7.6	8.0 ± 3.0	7.5 ± 2.8
$C_{max\ corrected}$ [(a)]	2.81 ± 1.44	244 ± 92	35.6 ± 23.3
$AUC_{0-\infty\ corrected}$ [(a)]	161.8 ± 126.9	4646 ± 1226	787 ± 397
$t_{1/2}$ (hr)	31.8 ± 8.9	14.9 ± 3.3	14.6 ± 2.6
CL/F (mL/hr/kg)	162 ± 89	1600 ± 706	-
Vz/F (L/kg)	8.10 ± 6.41	32.7 ± 8.9	-

C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$：μg/mL 及び μg･hr/mL
プログアニル及び cycloguanil：ng/mL 及び ng･hr/mL
値は前回の投与のキャリーオーバーについて補正した

16. 結論

- 体重に基づきアトバコン（約 17 mg/kg）及びプログアニル（約 7 mg/kg）をタイ人の急性熱帯熱小児マラリア患者に併用投与した結果、補正したアトバコンの C_{max}、t_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 2.81 μg/mL、11.4 時間、161.8 μg･hr/mL 及び 31.8 時間であった。
- 体重に基づきアトバコン（約 17 mg/kg）及びプログアニル（約 7 mg/kg）をタイ人の急性熱帯熱小児マラリア患者に併用投与した結果、補正したプログアニルの C_{max}、t_{max}、AUC、及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 244 ng/mL、8.0 時間、4646 ng･hr/mL 及び 14.9 時間であった。
- 体重に基づきアトバコン（約 17 mg/kg）及びプログアニル（約 7 mg/kg）をタイ人の急性熱帯熱小児マラリア患者に併用投与した結果、補正した cycloguanil の C_{max}、t_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 35.6 ng/mL、7.5 時間、787 ng･hr/mL 及び 14.6 時間であった。

- 小児でのアトバコン及びプログアニルの薬物動態は成人と比べてわずかに差がみられたにもかかわらず、本試験での治癒率は 100%であり、有害事象の発生率は低かった。これのことから、体重に基づく投与レジメンは適切であると考えられた。

体重 (kg)	アトバコンの用量 (mg)	プログアニルの用量 (mg)
11～20	250	100
21～30	500	200
31～40	750	300

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MAL30013試験

MAL30013 試験

1. 治験の標題

An Open-Label Comparative Study to Determine the Safety and Efficacy of MALARONE (Atovaquone and Proguanil Hydrochloride) Versus Amodiaquine in the Treatment of Acute Plasmodium falciparum Malaria in Children Weighing ≥5 and <11 kg in Gabon

2. 報告書番号

GM2002/00283/00

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted], Gabon

5. 公表文献

現時点では公表されていない。

6. 治験期間

1999 年 1 月～2000 年 12 月

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

- 主要目的：合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者（5 kg 以上 11 kg 未満）の治療において、アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠と amodiaquine の有効性を比較する。
- 副次目的：合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者（5 kg 以上 11 kg 未満）の治療において、アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠と amodiaquine の安全性と忍容性を比較する。小児患者（5 kg 以上 11 kg 未満）のアドバコン、プログアニル及び cycloguanul の Population PK を検討する。

9. 治験方法

本治験は、単一施設で実施された、第 III 相、ランダム化、非盲検、並行 2 群間比較試験であった。本治験は 3 つの相で構成された。1 日目のスクリーニングの間、被験者の適格性評価を行い同意を取得した。適格と判定された被験者に被験者番号を付し、人口統計学的調

査、バイタルサイン、病歴及び理学的検査、*P. falciparum* 原虫を確認するための血液塗抹標本作製、臨床検査（血液学的検査及び生化学的検査）を含むベースライン評価を行った。マラリアについての臨床徴候及び症状、併用治療及び有害事象の記録も同様に行った。
ベースライン評価完了後、同日に治験薬投与を開始した（治療期）。被験者はアトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠（以下、本剤）群又は amodiaquine 群に 1:1 の割合でランダムに割り付けられた。被験者に本剤又は amodiaquine 1%経口液剤を体重に応じた用量で 1 日 1 回、3 日間投与した。経口投与のため、本剤を粉砕しコンデンスミルクと混合した。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は、試験担当医師の監視のもと再投与した。治療期の間、マラリアについての臨床徴候及び症状、バイタルサインの変化、併用治療及び有害事象発現について被験者を評価した。血液塗抹標本を作製し、本剤群の被験者から薬物血漿中濃度測定のため血液検体を採取した。

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）。PK 解析ための検体採取を除き、治療期に実施したものと同様の評価を 29 日目にすべて実施し、追跡期を完了とした。血液学的検査及び生化学的検査のための血液検体も採取した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- 体重 5 kg 以上、11 kg 未満、小児、男性又は女性患者
- 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
- *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）
- 親又は保護者の文書又は口頭によるインフォームドコンセントを取得し、治験実施計画書を遵守できる患者

11. 治療及び投与

用法・用量及び投与期間
【本剤群】
本剤（アトバコン 62.5 mg/プログアニル塩酸塩 25 mg）を 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）で 1 日 1 回、3 日間経口投与した。

【Amodiaquine 群】
Amodiaquine 塩水和物 1 %懸濁液を 10 mg/kg（体重 5 kg 以上 11 kg 未満）で 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。

12. 評価基準

有効性（主要評価項目）：

- 29 日目における治癒率
- 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の数

- Polymerase Chain Reaction（PCR）及び Single Strand Conformational Polymorphism（SSCP）解析による原虫の分子学的評価
- WHO のマラリア治療判定基準による分類

有効性（副次評価項目）：原虫消失時間［Parasite Clearance Time（PCT）］、発熱消失時間［Fever Clearance Time（FCT）］
安全性：有害事象、臨床検査値

13. 統計手法

- 評価可能例数 180 例を確保するため、目標登録例数を 200 例とした。
- 追跡率を 90%、治癒成功率（29 日目における治癒率）を本剤群 95%、amodiaquine 群 80%と仮定すると、5%の有意水準で 15%の群間差を検出するにあたり、各群 100 例で少なくとも 80%の検出力が得られた。
- 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 Per-Protocol（PP）及び Intent-to-Treat（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。以下の評価についても提示した：各来院日における原虫血症あり及び原虫血症なしの被験者数；治療失敗例の原虫の分子学的評価；治癒しなかった症例及び治療に抵抗性を示す症例について、WHO のマラリア治療判定基準による分類を治療群ごとにリスト化及び要約した。
- PCT 及び FCT は PP 集団及び ITT 集団で治療群ごとにリスト化し、要約した。PCT 及び FCT は ITT 集団では Kaplan-Meier 法を用いた提示も行った。
- すべての有害事象及び治験薬との関連が否定できない有害事象を器官、頻度、重症度及び処置ごとにリスト化した。すべての臨床検査値及びそれらの 1 日目からの変化は治療群及び来院日ごとに要約した。

14. 試験結果の要約

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

200 例が本治験に登録され、100 例が本剤群、100 例が amodiaquine 群にランダムに割り付けられた。そのうち、本剤群の 88%（88 例）及び amodiaquine 群の 43%（43 例）が治験を完了した。中止理由のうちその他の詳細は不明である。

表 1　被験者の内訳

	本剤		Amodiaquine	
	被験者数（N=100）		被験者数（N=100）	
完了	88	88%	43	43%
中止	12	12%	57	57%
有害事象	3	25%	3	5%
同意撤回	0	-	1	2%
追跡不能	3	25%	11	19%
治験実施計画書の不遵守	1	8%	2	4%
その他	5	42%	40	70%

Data source: MAL30013CSR, Table 12.1

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。

組み入れられたすべての症例を安全性解析対象集団及び ITT 集団とした。そのうち 30 例（本剤 8 例、amodiaquine 22 例）が PP 集団から除外された。PP 集団からの除外の理由は、本剤群では服薬不遵守（1 例）、追跡不能（3 例）、治験実施計画書からの逸脱（1 例）、治験薬との関連性が否定された有害事象（2 例）、有効性評価不能（1 例）であり、amodiaquine 群では同意撤回（1 例）、服薬不遵守（3 例）、追跡不能（11 例）、治験実施計画書からの逸脱（2 例）、治験薬との関連性が否定された有害事象（3 例）、有効性評価不能（2 例）であった。

表 2　解析対象集団

	本剤		Amodiaquine	
	被験者数（N=100）		被験者数（N=100）	
安全性解析対象集団	100	100%	100	100%
ITT 集団	100	100%	100	100%
PP 集団	92	92%	78	78%

Data source: MAL30013CSR, Table 12.2

14.3. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

表 3 人口統計学的特性

		安全性解析対象集団		PP 集団	
		本剤	Amodiaquine	本剤	Amodiaquine
被験者数		100	100	92	78
年齢（月）	平均値（SD） 中央値 範囲	17.2 (8.2) 16.5 3-42	17.9 (9.2) 17.0 4-43	17.3 (8.2) 16.0 3-42	18.0 (9.4) 17.5 4-43
性別	女 男	45 (45%) 55 (55%)	45 (45%) 55 (55%)	42 (46%) 50 (54%)	37 (47%) 41 (53%)
人種	黒人	100 (100%)	100 (100%)	92 (100%)	78 (100%)
体重（kg）	≥5～<9 kg ≥9～<11 kg	28 (28%) 72 (72%)	29 (29%) 71 (71%)	25 (27%) 67 (73%)	21 (27%) 57 (73%)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 範囲	9.41 (1.35) 10.00 5.4-10.9	9.51 (1.32) 9.95 5.3-10.9	9.46 (1.29) 10.00 6.3-10.9	9.51 (1.38) 10.00 5.3-10.9
原虫数（/μL）	幾何平均値 中央値 範囲	21,233.6 22,800.0 1,600-200,000	22,061.5 25,680.0 1,100-190,200	21,238.4 22,800.0 1,600-200,000	22,584.2 24,630.0 1,200-190,200

Data source: MAL30013CSR, Table 12.3, 12.4

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

15.1.1. 29 日目における治癒率

29 日目における治癒率を表 4 に示す。

PP 集団では、治験薬との関連性が否定されない有害事象により中止した症例は治癒せずとした。また、ITT 集団では中止により評価不能であった症例は治癒せずとした。

表 4 29 日目における治癒率

	結果	本剤	Amodiaquine
PP 集団	治癒	87 (95%)	41 (53%)
	治癒せず	5 (5%)	37 (47%)
	N	92	78
ITT 集団	治癒	87 (87%)	42 (42%)
	治癒せず	13 (13%)	58 (58%)
	N	100	100

Data source: MAL30013CSR, Table 13.1, 13.2

PP 集団及び ITT 集団において、本剤群の方が amodiaquine 群よりも治癒例数が多かった。PP 集団における、本剤群と amodiaquine 群の治癒率の差は 42%（95%信頼区間：30-54%）であり、この差は統計学的に有意なものであった（p<0.001）。ITT 集団においても同様であり、本剤群と amodiaquine 群の治癒率の差は 45%（95%信頼区間：33-57%）であり、この差は統計学的に有意なものであった（p<0.001）。

15.1.2. 原虫学的評価

原虫学的評価の結果を表 5 に示す。

本剤群では 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。しかしながら、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。本剤群の 3 例で 29 日目に原虫血症が再燃した。

Amodiaquine 群では 8 日目で 91%の症例が陰性であったが 2 例（3%）では原虫血症が認められた。また、5 例の評価不能症例のうち 4 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。Amodiaquine 群では 29 日目に 31 例（40%）で原虫血症が再燃した。

表 5　原虫学的結果（PP 集団）

日	本剤			Amodiaquine		
	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能	原虫血症なし	原虫血症あり	評価不能
1（ベースライン）	0	92 (100%)	0	0	78 (100%)	0
2	1 (1%)	91 (99%)	0	1 (1%)	76 (97%)	1 (1%)
3	18 (20%)	71 (77%)	3 (3%)	26 (33%)	52 (67%)	0
4	67 (73%)	22 (24%)	3 (3%)	56 (72%)	18 (23%)	4 (5%)
8	90 (98%)	0	2 (2%)[a]	71 (91%)	2 (3%)	5 (6%)[b]
29	87 (95%)	3 (3%)	2 (3%)	41 (53%)	31 (40%)	6 (8%)

Data source: MAL30013CSR, Table 13.5
a: 原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 1 例を含む
b: 原虫血症（R3 抵抗性あり）による中止例 4 例を含む

15.1.3.　WHO マラリア治療判定分類

WHO マラリア治療判定基準に基づく分類を表 6 に示す。

WHO マラリア治療判定基準によると、PP 集団において本剤群では 95%、amodiaquine 群では 53%の症例が感受性ありと判定された。本剤群では、初期に無性原虫の消失が確認された 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 時間で原虫の減少が認められなかった（R3）。amodiaquine 群では 31 例（40%）が R1 レベルの抵抗性を示し、2 例は 7 日間で原虫血症が消失せず（R2）、4 例は最初の 48 時間で原虫の減少が認められなかった（R3）。

表 6　WHO マラリア治療判定基準に基づく分類

	ITT 集団		PP 集団	
	本剤（N=100）	Amodiaquine（N=100）	本剤（N=92）	Amodiaquine（N=78）
感受性あり [1]	87 (87%)	42 (42%)	87 (95%)	41 (53%)
抵抗性あり（R1）[2]	3 (3%)	31 (31%)	3 (3%)	31 (40%)
抵抗性あり（R2）[3]	0	2 (2%)	0	2 (3%)
抵抗性あり（R3）[4]	2 (2%)	4 (4%)	1 (1%)	4 (5%)
評価不能	8 (8%)	21 (21%)	1 (1%)	0

Data source: MAL30013CSR, Table 13.7, 13.8

1. 治験薬投与開始から 7 日以内に血中から原虫が消失し、その後再燃がない
2. 原虫の消失は認められたが、その後再燃した
3. 原虫が顕著に減少したが、7 日以内に消失には至らなかった
4. 最初の 48 時間で原虫の顕著な減少が認められなかった

15.1.4.　治療失敗例の分子学的評価

再燃例における遺伝学的フィンガープリント比較結果によると、再燃が認められ、ベースライン及び治療失敗時にサンプルが採取できた本剤群の 4 例中 2 例及び amodiquine 群 30 例中の 15 例で、遺伝学的に異なる原虫による再感染が認められた。

15.2.　副次評価項目

15.2.1.　原虫消失時間、発熱消失時間

PCT 及び FCT を表 7 に示す。

PP 集団及び ITT 集団の両方において、PCT の平均値は amodiaquine 群に比べ本剤群の方がわずかに長く、中央値は両群で同程度であった。原虫血症が常に認められた症例のデータが含まれていない事が PCT の平均値に影響を与えていると考えられる。FCT の平均値は amodiaquine 群よりも本剤群の方が長かった（PP 集団及び ITT 集団）。FCT の中央値は、ITT 集団では amodiaquine 群よりも本剤群の方が長かったが、PP 集団では両群で同程度であった。

表 7　PCT 及び FCT（時間）

		PCT		FCT	
		本剤	Amodiaquine	本剤	Amodiaquine
PP 集団	平均値（SD）	86.7 (46.2)	74.8 (44.1)	54.3 (49.2)	39.4 (35.4)
	中央値	69.4	65.4	23.6	23.0
	範囲	21-190	23-212	16-190	16-161
	n	90	72	57	46
ITT 集団	平均値（SD）	86.2 (45.8)	74.4 (43.9)	54.8 (48.4)	39.7 (32.8)
	中央値	69.3	65.0	43.3	23.5
	範囲	21-190	23-212	16-190	16-161
	n	92	89	59	56

Data source: MAL30013CSR, Table 13.10, 13.11

16. 安全性の結果

16.1. 曝露状況

本剤群では、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 例の中止例では治験を中止する前に 4 例は 1 日、3 例は 2 日間投与された。

本剤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）は本剤小児用錠剤 2 錠、高体重群（≥9～<11 kg）は本剤小児用錠剤 3 錠を 1 日に投与された。本剤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。

16.2. 有害事象

治験期間中に有害事象を発現した被験者の割合は本剤群 67%（67/100 例）、amodiaquine 群 55%（55/100 例）であった（表 8）。

いずれかの群で 2%以上に認められたおもな有害事象は「胃腸障害」では下痢、嘔吐、便秘、腹部膨満、腹痛、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱、無力症、「神経系障害」では頭痛、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では咳嗽、口腔咽頭痛、「代謝および栄養障害」では食欲減退、「感染症および寄生虫症」では鼻炎、上気道感染、気道感染、蠕虫感染、鼻咽頭炎、下気道感染、ダニ皮膚炎であった（表 8）。

表 8　有害事象発現頻度（%）

器官別大分類 基本語	本剤 (n=100)	Amodiaquine (n=100)
全体	67 (67%)	55 (55%)
胃腸障害		
下痢 [1]	22 (22%)	21 (21%)
嘔吐	10 (10%)	11 (11%)
便秘	2 (2%)	1 (1%)
腹部膨満	1 (1%)	2 (2%)
鼓腸	1 (1%)	0
腹痛	0	3 (3%)
悪心	0	1 (1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	9 (9%)	6 (6%)
無力症 [2]	1 (1%)	5 (5%)
疲労	1 (1%)	1 (1%)
神経系障害		
頭痛	2 (2%)	0
痙攣	1 (1%)	0
ジストニー	0	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚びらん	1 (1%)	0
そう痒症	1 (1%)	1 (1%)
蕁麻疹	0	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	26 (26%)	16 (16%)
口腔咽頭痛	3 (3%)	2 (2%)
口腔咽頭水疱形成	1 (1%)	0
耳および迷路障害		
外耳痛	1 (1%)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	5 (5%)	1 (1%)
脱水	1 (1%)	1 (1%)
血液およびリンパ系障害		
脾腫	1 (1%)	0
貧血	0	1 (1%)
感染症および寄生虫症		
鼻炎	6 (6%)	2 (2%)
上気道感染	4 (4%)	3 (3%)
気道感染	4 (4%)	0
蠕虫感染 [3]	8 (8%)	4 (4%)
鼻咽頭炎	2 (2%)	5 (5%)
下気道感染	2 (2%)	2 (2%)
皮膚感染	1 (1%)	0
皮下組織膿瘍	1 (1%)	0
膿痂疹	1 (1%)	1 (1%)
耳感染	1 (1%)	0
気管支炎	1 (1%)	0
ダニ皮膚炎	1 (1%)	4 (4%)
消化管感染	0	1 (1%)
急性中耳炎	0	1 (1%)

器官別大分類 基本語	本剤 (n=100)	Amodiaquine (n=100)
傷害、中毒および処置合併症		
顔面損傷	1 (1%)	0
生殖系および乳房障害		
性器発疹	1 (1%)	0
肝胆道系障害		
肝炎	0	1 (1%)

MedDRA Ver 14.0
1：本剤群では Diarrhea が 21 例、Recurrent diarrhea が 1 例、amodiaquine 群では Diarrhea が 20 例、Recurrent diarrhea が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「下痢」となった。
2：本剤群では Weakness が 1 例、amodiaquine 群では Weakness が 4 例、Asthenia が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「無力症」となった。
3：本剤群では Worms in stool が 5 例、Helminthiasis が 3 例、amodiaquine 群では Helminthiasis が 1 例、Intestinal helminthiasis が 3 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「蠕虫感染」となった。
Data source: MAL30013CSR, Table 14.7

治験開始後 8 日目までに本剤群では 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（表 9）。

いずれかの群で 2%以上に認められたおもな有害事象は「胃腸障害」では下痢、嘔吐、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では咳嗽であった。

表 9　治験開始後 8 日目までに発現した治験薬との関連が否定できない有害事象
発現頻度（%）

器官別大分類 基本語	本剤 (n=100)	Amodiaquine (n=100)
全体	11 (11%)	13 (13%)
胃腸障害		
下痢	6 (6%)	7 (7%)
嘔吐	2 (2%)	2 (2%)
便秘	1 (1%)	0
悪心	0	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	1 (1%)	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (1%)	3 (3%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (1%)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30013CSR, Table 14.9

16.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は本剤群で 1 例、amodiaquine 群で 3 例で認められ、その内訳は下表のとおりである（表 10）。

表 10　重篤な有害事象一覧

投与群	ID	年齢（月）	性別	人種	体重（kg）	発現日	有害事象	治験薬との関連性	重症度	発現期間	処置[1]	転帰
本剤	2780	17	女	黒人	9.6	1 日目	痙攣	なし	重度	1 日	中止	回復
Amodiaquine	2793	25	女	黒人	9.3	3 日目	貧血	なし	重度	3 日	中止	回復
	2794	6	男	黒人	9.0	4 日目	下気道感染	なし	中等度	3 日	なし	回復
	2814	8	男	黒人	8.5	2 日目	ジストニー	なし	中等度	1 日	中止	回復

Data source: MAL30013CSR, Table 14.12

1.　治験薬投与に関する処置

重篤な有害事象が報告された 4 例のうち 1 例は本剤群の 17 カ月の女児で、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。痙攣からは同日中に回復した。残りの 3 例は amodiaquine 群であり、そのうち 1 例は 25 カ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 例は治験薬投与は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。

重篤な有害事象について、以下に叙述する。

本剤群

被験者 ID：2780

事象名：痙攣

1 歳女児。マラリア治療のため、本剤（アトバコン 62.5 mg/塩酸プログアニル 25 mg、非盲検）3 錠を 1 日 1 回経口投与されていた。治験薬投与開始日、重度の痙攣を発症。痙攣は 1 分間持続した。ジアゼパムを投与したが直ぐに吐き出したため、その後入院した。検査で、体温上昇（39.5℃）、グルコース値：4 mmol/L、原虫血症 49,000/μl と記録された。キニーネを点滴投与。治験薬投与を中止し、治験も中止した。発症同日、追加治療なしに、痙攣は消失した。治験責任医師は、痙攣が治験薬投与と関連ありと考えることに合理的可能性なしと判定し、マラリアが原因である可能性があると述べた。

Amodiaquine 群

被験者 ID：2793

事象名：貧血

2 歳女児。マラリア治療のため、amodiaquine（非盲検）93 mg を 1 日 1 回経口投与されていた。治療開始から 2 日後に、脱力持続及び発熱で受診した。血液分析の結果、ヘマトクリット低値（13.8%）を伴う重度の貧血（ヘモグロビン <5 g/dL）と判明した。入院し、キニーネ投与、抗生物質投与、鉄分補給及び輸血を開始した。治験薬投与を中止し、治験を中止した。発症後 2 日目に貧血は消失した。治験責任医師は、貧血が治験薬投与と関連ありと考えることに合理的可能性なしと判定し、マラリアが原因である可能性があると述べた。

被験者 ID：2794
事象名：下気道感染
生後 7 ヵ月の男児。マラリア治療のため、amodiaquine（非盲検）90 mg を 1 日 1 回 3 日間 経口投与されていた。治験薬投与終了から 1 日目に、発熱持続及び断続性ラ音のため受診。血液塗抹検査で、マラリア原虫栄養体は陰性だった。入院し、中等度の下気道感染と診断された。アンピシリン及びゲンタマイシン静注、アンブロキソール、パラセタモール及び塩化ナトリウム投与を開始。発症から 2 日後、本事象は消失した。治験を中止。治験責任医師は、下気道感染が治験薬投与と関連ありと考えることに合理的可能性なしと判定した。

被験者番号：2814
事象名：ジストニー
生後 9 ヵ月の男児。マラリア治療のため、amodiaquine（非盲検）85 mg を 1 日 1 回経口投与されていた。貧血、下痢及び嘔吐も併発しており、治療のため、水分補給、葉酸及びメトクロプラミド投与を実施。治験薬投与開始翌日、頚部硬直、繰り返し嘔吐し、泣き止まない、母乳を吸えないなどの症状が認められたため入院。髄膜炎が疑われたが、脳脊髄液は正常だった。重度の腕・首・顔のジストニーと診断された。治験薬投与を中止し、治験を中止した。ジアゼパム、キニーネ、パラセタモール及び抗生物質を投与開始、酸素吸入を開始したところ、発症から 1 日以内にジストニーは消失した。治験責任医師は、ジストニーが治験薬投与と関連ありと考えることに合理的可能性なしと判定し、メトクロプラミドの併用が原因である可能性があると述べた。

16.4.　重要な有害事象

16.4.1.　治験薬投与中止に至った有害事象

本治験では 5 例（本剤群：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。本剤群の 2 例は繰り返す嘔吐により治験薬投与を中止し、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 例はすべて治験中止となった。

さらに 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剤群の 1 例の嘔吐を除き、治験薬との関連は否定された。

16.5.　臨床検査値

本治験では両群とも、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。

16.6.　バイタルサイン、身体所見

治験期間を通じて、両群ともバイタルサインで異常な傾向は認められなかった。両群において体温及び心拍数はベースライン時にわずかに上昇したが、急性マラリアの小児に予想されるものであった。心拍数及び体温の平均値は治験薬投与後数日以内に正常値に戻った。

17. 結論

合併症のない小児の急性熱帯熱マラリアに対して、本剤は有効な治療薬であり、治療法として本剤の 3 日間投与は安全である。

MALB3003試験

MALB3003 試験

1. 治験の標題

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.

2. 報告書番号

RM1997/00686/00

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted], Gabon

5. 公表文献

Lell B, Luckner D, Ndjave M, et al. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998; 351: 709-13.

6. 治験期間

1997 年 1 月～7 月

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

- 主要目的：熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある 4～16 歳の健康小児を対象に、アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（以下、本剤）の予防効果をプラセボと比較検証する。
- 副次目的：熱帯熱マラリア原虫感染症の危険性がある 4～16 歳の健康小児を対象に、本剤の予防薬としての安全性と忍容性をプラセボと比較評価する。

9. 治験方法

本治験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行 2 群間比較試験であった。3 日間の治療期、続く 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。本治験はマラリア流行時期の 1～7 月に（1997 年）、ガボン共和国ランバレネの 1 施設で行った。被験者の体重に応じて 4 階層に層別化し、その内訳は、11-20 kg、> 20-30 kg、> 30-40 kg 及び>

40 kg とした。被験者は、治療期において本剤を体重層別に応じて 3 日間投与された後に、予防期において本剤又はプラセボのいずれかに割り付けられた。12 週間の予防期においても本剤を、体重層別に応じて投与した。予防期終了後の 4 週間を観察期とした。治験薬は、毎日、監視下で食後に投与した。1 週間に 1 回、マラリア塗抹標本を作成し、各被験者における評価項目は予防投与期間中の血液塗抹標本での原虫の有無とした。身体所見の観察と臨床検査を行った。

10. 診断及び主要な組入れ基準

マラリア感染の危険性のある 4～16 歳で、治験参加の文書同意又は口頭によるインフォードコンセントが得られ、治験実施計画書を遵守する意思のある健康な男女を本治験の対象とした。妊娠中もしくは授乳中の者、避妊の意思のない者、前週に抗マラリア活性のある薬剤を服用した者、マラリア流行期に通常予防薬を服用している者、アトバコン又はプログアニル塩酸塩に対し過敏症のある者、ベースライン時の臨床検査で臨床的に重大な異常が認められた者、重大な腎機能障害がある者、脾臓摘出を受けた者、臨床検査値から肝炎と診断された者［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値上限の 3 倍超］、あるいは臨床的に重大な合併症があると治験責任医師が判断した者を本治験から除外した。

11. 治療及び投与

治療期：

被験者の体重に応じて下記製剤を、1 日 1 回、3 日間、食後に経口投与した。

体重	1 日量（アトバコン／プログアニル塩酸塩）
11-20 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 4 錠（250 mg/100 mg）
> 20-30 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 2 錠（500 mg/200 mg）
> 30-40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 3 錠（750 mg/300 mg）
> 40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 4 錠（1000 mg/400 mg）

予防期：

被験者の体重に応じて下記製剤を、1 日 1 回、12 週間（84 日間）、食後約 45 分以内に経口投与した。

体重	1 日量（アトバコン／プログアニル塩酸塩）
11-20 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 1 錠（62.5 mg/25 mg） 又はプラセボ 1 錠
> 20-30 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 2 錠（125 mg/50 mg） 又はプラセボ 2 錠
> 30-40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 3 錠（187.5 mg/75 mg） 又はプラセボ 3 錠
> 40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 1 錠（250 mg/100 mg） 又はプラセボ 1 錠

12. 評価基準

- 有効性：予防期における原虫血症発症の有無（血液塗抹標本で原虫の有無を確認）、*In vitro* 感受性試験［50%阻害濃度（IC_{50}）］

- 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び妊娠検査

13. 統計手法

被験者の体重により層別した 2×2 度数分布表を作成し、Mantel-Haenszel 検定を用いて本剤群とプラセボ群の予防成功率を比較した。層間の均一性についても正確検定を用いて比較した。治療群での予防成功のオッズ比について、点推定値と 95%信頼区間を算出した。本剤の予防有効率についても、点推定値と 95%信頼区間を算出した。

予防有効率＝100×［1－（本剤群の予防失敗率/プラセボ群の予防失敗率）］

主要解析対象集団（Intent-to-treat 集団、以下 ITT 集団）と副次解析対象集団（Per-protocol 集団、以下 PP 集団）の二つの解析対象集団について評価した。予防失敗例には、（a）血液塗抹標本でマラリア原虫（種を問わず）が陽性、（b）治験薬との関連が否定できない有害事象による治験中止、及び（c）その他の理由による治験中止（ITT 集団のみ）を含むこととした。安全性と人口統計学的特性については、仮説検定は行わなかった。臨床検査値については、Hodges-Lehmann 推定を用いて投与群間差の中央値と 95%信頼区間を算出した。なお、有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版［MedDRA/J（version 14.0）］で読み替え、基本語で表示した。

14. 試験結果の要約

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

マラリア感染の危険性のある 4～16 歳の小児 319 例が登録され、3 日間の治療期を終了した 265 例がランダムに 2 群に割り付けられた（プラセボ群：140 例、本剤群：125 例）。ランダム化された 265 例中、213 例（プラセボ群：101 例、本剤群：112 例）が治験を完了し、52 例（プラセボ群：39 例、本剤群：13 例）が治験を中止した。

中止の理由は、プラセボ群では「有効性の欠如」が最も多かったが、本剤群では「追跡不能」が多く、「有効性の欠如」による中止は 2 例であった。

表 1　被験者の内訳

	プラセボ群		本剤群		合計	
	被験者数		被験者数		被験者数	
登録	-	-	-	-	319	-
ランダム化	140	100%	125	100%	265	100%
完了	101	72%	112	90%	213	80%
中止	39	28%	13	10%	52	20%
有効性の欠如	36	-	2	-	38	-
有害事象	0	-	1	-	1	-
同意撤回	1	-	0	-	1	-
追跡不能	2	-	7	-	9	-
治験実施計画書の不遵守	0	-	3	-	3	-
その他	0	-	0	-	0	-

Data source: MALB3003 CSR Table 1

14.2. 解析対象集団

解析対象集団を表 2 及び表 3 に示す。

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 度でも投与された 265 例（プラセボ群：140 例、本剤群：125 例）を予防期安全性解析対象集団とした。さらに、治療期のみに参加した 54 例を含めた 319 例を安全性解析対象集団とした。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 例を予防期安全性解析対象集団から除いた 264 例（プラセボ群：140 例、本剤群：124 例）を ITT 集団とした。さらに追跡不能 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、本剤群：113 例）を PP 集団とした。

表 2　解析対象集団

	プラセボ群		本剤群		合計	
	被験者数		被験者数		被験者数	
ランダム化	140	100%	125	100%	265	100%
安全性解析対象集団	140	100%	125	100%	319 [1]	-
ITT 集団	140	100%	124	99.2%	264	99.6%
PP 集団	134	95.7%	113	90.4%	247	93.2%

Data source: MALB3003 CSR Table 1

1.　安全性解析対象集団には、治療期のみに参加した被験者 54 例も含む

表 3　解析対象集団、体重別

	11-20 kg		> 20-30 kg		> 30-40 kg		> 40 kg	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ランダム化	40	37	35	36	30	26	35	26
安全性解析対象集団	40	37	35	36	30	26	35	26
ITT 集団	40	37	35	36	30	25	35	26
PP 集団	37	35	34	31	30	22	33	25

Data source: MALB3003 CSR Table 2

14.3. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 4 に示す。

性別、年齢、体重、身長で、群間に大きな差はなかった。

表 4　人口統計学的特性（予防期安全性解析対象集団）

		プラセボ群	本剤群
被験者数		140	125
性別	男	67 (48%)	65 (52%)
	女	73 (52%)	60 (48%)
年齢（歳）	平均値±SD	10±2.9	9±3.0
体重（kg）	平均値±SD	31±12.5	29±11.2
身長（cm）	平均値±SD	136±18.3	134±17.4

Data source: MALB3003 CSR Table 3

SD: Standard deviation

15. 有効性の結果

15.1. 予防成功率及び予防有効率

ITT 集団及び PP 集団における予防成功率及び予防有効率を表 5 及び表 6 に示す。

プラセボ群では 25 例が原虫血症（熱帯熱マラリア）を発症したが、本剤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%、本剤群 92%であり、本剤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%、本剤群 100%であり、本剤群ではプラセボ群に比して有意に高かった（P<0.001）。

本剤群の予防有効率は、ITT 集団では 64%であり、PP 集団では 100%であった（表 5）。

また、体重別の予防成功率では、各体重層で大きな差はなかった（表 6）。

表 5　予防成功率及び予防有効率

	ITT 集団		PP 集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
被験者数	140	124	134	113
予防成功率	78%	92%	81%	100%
予防成功率の差 点推定値 95%信頼区間 P 値 [1]	 - - -	 31% 13～68% 0.002	 - - -	 0% 0～16% <0.001
予防失敗 合計 原虫血症 中止（有害事象） 中止（その他）	 31 25 0 6	 10 0 0 10	 25 25 0 -	 0 0 0 -
予防有効率 [2] 点推定値 95%信頼区間	 - -	 64% 19～88%	 - -	 100% 65～100%

Data source: MALB3003 CSR Table 9, Table 10, Table 13

1. Mantel-Haenszel 検定
2. 予防有効率=100 x [1 - (本剤群の予防失敗率／プラセボ群の予防失敗率)]

表 6　体重別予防成功率（予防期安全性解析対象集団）

		11-20 kg		> 20-30 kg		> 30-40 kg		> 40 kg	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ITT 集団	被験者数	40	37	35	36	30	25	35	26
	予防成功率	78%	95%	74%	89%	83%	88%	77%	96%
PP 集団	被験者数	37	35	34	31	30	22	33	25
	予防成功率	84%	100%	76%	100%	83%	100%	82%	100%

Data source: MALB3003 CSR Table 14

15.2. *In vitro* 感受性試験

3 日間の治療期後に原虫血症を発症した被験者のうち、3 例から熱帯熱マラリア原虫を分離し、*in vitro* 感受性試験を実施した結果を表 7 に示す。原虫血症を発現した被験者はすべてプラセボ群であった。

これら 3 例から分離された熱帯熱マラリア原虫に対するアトバコンの IC_{50}（平均値）は 6.8 nM（範囲：2.7～10.9 nM）であった。少数の分離結果からは断定しがたいが、この値は過去に Nyanza Province（ケニア）で分離された原虫での平均値と同程度であった。また、プログアニル塩酸塩の IC_{50}（平均値）は 6205 nM（範囲：1380～11030 nM）、Cycloguanil の IC_{50}（平均値）は 31.3 nM（範囲：6.9～55.6 nM）であり、同様に Nyanza Province（ケニア）で分離された原虫での平均値と同程度であった。以上より、治療期に本剤を投与されたプラセボ群の被験者において、マラリア原虫の本剤に対する抵抗性の獲得はみられなかった。

表 7　分離された熱帯熱マラリア原虫に対する各薬剤の IC_{50}

	IC_{50}（nM）		
	アトバコン	プログアニル塩酸塩	Cycloguanil
平均値 （範囲）	6.8 （2.7～10.9）	6205 （1380～11030）	31.3 （6.9～55.6）
Historical な平均値 [1]	1.73	10405	23.8
文献による中央値 [2]	1.61	-	-
文献による幾何平均値 [3]	0.90	-	-

Data source: MALB3003 CSR Section 7.3

1. Nyanza Province (Kenya)で分離された原虫でのデータ
2. Gay F, Bustos D, Traore B, et al. In vitro response of Plasmodium falciparum to atovaquone and correlation with other antimalarials: comparison between African and Asian strains. Am J Trop Med Hyg. 1997; 56: 315-7.
3. Basco LK, Ramiliarisoa O, Le Bras J. In vitro activity of atovaquone against the African isolates and clones of Plasmodium falciparum. Am J Trop Med Hyg. 1995; 53: 388-91.

16. 安全性の結果

16.1.　曝露状況

被験者は、治療期に本剤を体重に応じた治療用量で 1 日 1 回 3 日間投与された後、プラセボ群あるいは本剤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。

予防期における本剤群の曝露期間（平均値）は、11.1 週間であった。

16.2.　有害事象

予防期及び観察期に有害事象が発現した症例の割合は本剤群で 63%（79/125 例）、プラセボ群で 65%（91/140 例）であった（表 8）。

予防期及び観察期にいずれかの群で 2%以上に認められた主な有害事象は、「耳および迷路障害」では回転性めまい、耳痛、「眼障害」では眼痛、結膜炎、「胃腸障害」では腹痛、嘔吐、下痢、歯の障害、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱、無力症、「感染症および寄生虫症」ではインフルエンザ、膿瘍、外耳炎、中耳炎、「代謝および栄養障

害」では食欲減退、「神経系障害」では頭痛、「生殖系および乳房障害」では月経困難症、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では咳嗽、口腔咽頭痛、「皮膚および皮下組織障害」ではそう痒症、「その他」ではその他の有害事象であった（表 8）。

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）、本剤群で 42%（52/125 例）であった。

比較的多くみられた治験薬との関連が否定できない有害事象（いずれかの群で発現頻度が 2%以上）は、腹痛（本剤群 31%、プラセボ群 29%）、頭痛（本剤群 14%、プラセボ群 14%）、嘔吐（本剤群 7%、プラセボ群 6%）であった。

表 8　有害事象発現頻度（%）（予防期＋観察期）

器官別大分類 基本語	すべての有害事象		治験薬との関連が 否定できない有害事象	
	本剤群 (N=125)	プラセボ群 (N=140)	本剤群 (N=125)	プラセボ群 (N=140)
全体	79 (63)	91 (65)	52 (42)	57 (41)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	1 (<1)	0	0
心臓障害				
狭心症	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	3 (2)	4 (3)	0	2 (1)
耳痛	2 (2)	0	0	0
眼障害				
眼痛	2 (2)	1 (<1)	0	0
結膜炎	2 (2)	2 (1)	0	0
眼の障害	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害				
腹痛	43 (34)	41 (29)	39 (31)	40 (29)
嘔吐	9 (7)	9 (6)	9 (7)	8 (6)
下痢	3 (2)	4 (3)	0	2 (1)
歯の障害	2 (2)	4 (3)	0	0
悪心	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	7 (6)	17 (12)	0	1 (<1)
無力症	2 (2)	4 (3)	0	0
疼痛	1 (<1)	2 (1)	0	0
浮腫	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	15 (12)	9 (6)	0	0
膿瘍	4 (3)	3 (2)	0	0
中耳炎	2 (2)	2 (1)	0	0
感染	1 (<1)	2 (1)	0	0
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
尿路感染	1 (<1)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0
外耳炎	0	3 (2)	0	0
鼻炎	0	2 (1)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	4 (3)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害				
頚部痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経系障害				
頭痛	26 (21)	33 (24)	17 (14)	19 (14)
妊娠、産褥および周産期の状態				
妊娠合併症	0	2 (1)	0	0
生殖系および乳房障害				
月経困難症	1 (<1)	3 (2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	11 (9)	13 (9)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	5 (4)	0	1 (<1)
喀血	1 (<1)	0	0	0

器官別大分類 基本語	すべての有害事象		治験薬との関連が否定できない有害事象	
	本剤群 (N=125)	プラセボ群 (N=140)	本剤群 (N=125)	プラセボ群 (N=140)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	1 (<1)	0	0	0
そう痒症	0	3 (2)	0	1 (<1)
水疱性皮膚炎	0	2 (1)	0	0
血管障害				
低血圧	0	1 (<1)	0	0
その他				
その他の有害事象[1]	7 (6)	12 (9)	0	0

Data source: MALB3003 CSR Table 19

1.　総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計されたものを示す。

有害事象の体重別の発現頻度を表 9 に示す。

プラセボ群では、体重 > 30-40 kg 群（平均年齢 11 歳、平均体重 34 kg）に次いで、体重 > 40 kg 群での有害事象の発現頻度が高かった。これらの患者層には年長児が多く含まれていることが要因と考えられた。

プラセボ群と比較して、本剤群で発現頻度が特に高い事象はなかった。

表 9　体重別の有害事象発現頻度（%）（予防期＋観察期）

器官別大分類 基本語	11-20 kg		>20-30 kg		>30-40 kg		>40 kg		合計	
	プラセボ群 (N=40)	本剤群 (N=37)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=36)	プラセボ群 (N=30)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=140)	本剤群 (N=125)
全体	25 (63)	26 (70)	19 (54)	23 (64)	23 (77)	14 (54)	24 (69)	16 (62)	91 (65)	79 (63)
血液およびリンパ系障害										
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)	0
心臓障害										
狭心症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害										
回転性めまい	0	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (4)	2 (6)	2 (8)	4 (3)	3 (2)
耳痛	0	0	0	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (2)
眼障害										
結膜炎	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	1 (4)	2 (1)	2 (2)
眼痛	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (3)	1 (4)	1 (<1)	2 (2)
眼の障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害										
腹痛	9 (23)	14 (38)	9 (26)	14 (39)	13 (43)	6 (23)	10 (29)	9 (35)	41 (29)	43 (34)
嘔吐	4 (10)	2 (5)	2 (6)	3 (8)	3 (10)	2 (8)	0	2 (8)	9 (6)	9 (7)
下痢	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)	0	3 (9)	1 (4)	4 (3)	3 (2)
歯の障害	0	2 (5)	2 (6)	0	2 (7)	0	0	0	4 (3)	2 (2)
悪心	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (4)	2 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態										
発熱	8 (20)	3 (8)	0	2 (6)	4 (13)	0	5 (14)	2 (8)	17 (12)	7 (6)
無力症	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (4)	2 (6)	0	4 (3)	2 (2)
疼痛	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)	1 (4)	2 (1)	1 (<1)
浮腫	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語	11-20 kg		>20-30 kg		>30-40 kg		>40 kg		合計	
	プラセボ群 (N=40)	本剤群 (N=37)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=36)	プラセボ群 (N=30)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=140)	本剤群 (N=125)
感染症および寄生虫症										
インフルエンザ	1 (3)	3 (8)	0	6 (17)	2 (7)	3 (12)	6 (17)	3 (12)	9 (6)	15 (12)
膿瘍	0	2 (5)	2 (6)	0	1 (3)	2 (8)	0	0	3 (2)	4 (3)
中耳炎	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (4)	0	0	2 (1)	2 (2)
感染	0	1 (3)	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)
気管支炎	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
外耳炎	0	0	0	0	2 (7)	0	1 (3)	0	3 (2)	0
鼻炎	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	2 (1)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	3 (8)	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	0	4 (3)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害										
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (4)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害										
頭痛	4 (10)	5 (14)	4 (11)	7 (19)	10 (33)	4 (15)	15 (43)	10 (38)	33 (24)	26 (21)
妊娠・産褥および周産期の状態										
妊娠合併症	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2 (1)	0
生殖系および乳房障害										
月経困難症	0	0	0	0	0	0	3 (9)	1 (4)	3 (2)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	3 (8)	4 (11)	3 (9)	3 (8)	5 (17)	3 (12)	2 (6)	1 (4)	13 (9)	11 (9)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3)	1 (3)	3 (10)	0	1 (3)	0	5 (4)	1 (<1)
喀血	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害										
発疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
そう痒症	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)	0	3 (2)	0
水疱性皮膚炎	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	2 (1)	0
血管障害										
低血圧	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
その他										
その他の有害事象 [1]	4 (10)	4 (11)	3 (9)	0	2 (7)	2 (8)	3 (9)	1 (4)	12 (9)	7 (6)

Data source: MALB3003 CSR Table 23, Table 24

1. 総括報告書作成時に COSTART で「Non-grouped AEs」と集計されたものを示す。

体重別の治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度を表 10 に示す。体重で層別してもプラセボ群と比較して、本剤群で発現頻度が特に高い事象はなかった。

表 10　体重別の 治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（%）

（予防期＋観察期）

器官別大分類 基本語	11-20 kg		>20-30 kg		>30-40 kg		>40 kg		合計	
	プラセボ群 (N=40)	本剤群 (N=37)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=36)	プラセボ群 (N=30)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=35)	本剤群 (N=26)	プラセボ群 (N=140)	本剤群 (N=125)
全体	11 (28)	16 (43)	12 (34)	16 (44)	18 (60)	8 (31)	16 (46)	12 (46)	57 (41)	52 (42)
耳および迷路障害										
回転性めまい	0	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	2 (1)	0
胃腸障害										
腹痛	8 (20)	13 (35)	9 (26)	13 (36)	13 (43)	6 (23)	10 (29)	7 (27)	40 (29)	39 (31)
嘔吐	4 (10)	2 (5)	2 (6)	3 (8)	2 (7)	2 (8)	0	2 (8)	8 (6)	9 (7)
下痢	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2 (1)	0
悪心	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (4)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態										
発熱	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0
神経系障害										
頭痛	1 (3)	3 (8)	1 (3)	4 (11)	9 (30)	3 (12)	8 (23)	7 (27)	19 (14)	17 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0

Data source: MALB3003 CSR Table 23, Table24

16.3.　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡した被験者及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

16.4.　投与中止に至った重要な有害事象

治療期に 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）。予防期に本剤群では治験中止に至る有害事象は発現しなかった。

16.5.　妊娠

治験中に 2 例が妊娠した。1 例（被験者番号：01047）はプラセボ群に割り付けられ、12 週時に妊娠が発覚した。本報告書作成時において、妊娠の転帰は不明である。1 例（被験者番号：01171）はプラセボ群に割り付けられ、12 週時に妊娠が発覚した。およそ 5 週間後に社会経済的理由により、妊娠中絶が行われた。

16.6.　臨床検査値

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。

プラセボ群及び本剤群で、ALT 減少が女性と比較して男性において顕著に認められた。

16.7. バイタルサイン、身体所見

血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数及び体温に変化はみられなかった。

17. 結論

熱帯熱マラリア発症の危険性がある小児被験者に対して、本剤（体重に応じて用量調節）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示した。また有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度で、本剤の忍容性が確認された。

MAL30015試験

MAL30015 試験

1. 治験の標題

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 *Plasmodium falciparum* Malaria in Gabonese Children, and the Effect on Antibody Response to Typhoid and Cholera Vaccines, Using MALARONE Pediatric Tablets Manufactured in Canada.

2. 報告書番号

RM2001/00040/00

3. 治験責任医師

[redacted]

4. 実施医療機関

[redacted], Gabon

5. 公表文献

なし

6. 治験期間

2000 年 1 月 17 日～2000 年 6 月 20 日

7. 開発のフェーズ

第 IV 相

8. 目的

主要目的

- 体重 11-40 kg の小児の熱帯熱マラリア予防におけるアトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠（以下、本剤）の有効性を評価する。

副次目的

- 体重 11-40 kg の小児の熱帯熱マラリア予防における本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- 体重 11-40 kg の小児の Ty21a 及び CDV103-HgR ワクチンによる免疫反応に対する本剤投与の影響を評価する。
- 体重 11-40 kg の小児の熱帯熱マラリア予防における Ty21a 及び CDV103-HgR ワクチンと本剤との併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- 体重 11-40 kg の小児におけるアトバコン、プログアニル及びシクログアニルの定常状態での血漿濃度を決定する。

9. 治験方法

本試験はフェーズ IV、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単独施設試験であり、熱帯熱マラリアに対する本剤とプラセボの有効性を比較するために実施した。本試験は 3 つの期間から構成される：3 日間の非盲検の artesunate による根治治療（治療期）、それに続く 4 日後の盲検下でのランダム化、12 週間の毎日の予防投与（予防期）、そして 4 週間の追跡調査（フォローアップ期）。

治療期開始前の 3 週間の間に被験者の適格性を確認し、インフォームド・コンセントを得た。スクリーニング／ベースライン評価を実施し、適格である被験者は体重に従い 3 つのグループに層別された。根治治療は Day -7 に開始し、被験者は非盲検下で artesunate 錠剤（用量は体重により調節）を 3 日間投与された（治療期）。

治療期完了後、被験者は予防期に移行した。被験者は盲検下で本剤又はプラセボ投与を受けるためにランダム化され、artesunate 投与完了 4 日後から投与を開始した。本剤及びプラセボの用量は体重の層別に従い調節された。血液塗抹標本は毎週及びマラリアが疑われる時に作成された。予防期の Week 3 及び Week 5、並びに血液塗抹標本で熱帯熱マラリアが陽性であった際に、アトバコン、プログアニル及びシクログアニル濃度測定のための血漿検体を採取した。併用治療、有害事象及び治験薬服薬遵守状況を毎週評価した。

予防期開始 3 週間後に、被験者に腸チフス及びコレラワクチンを投与した。ワクチンは、1 回目は併用投与し、続いて腸チフスワクチンをその 2 日後及び 4 日後に 2 回投与した。フォローアップの血清検体を抗体力価測定のため採取した。

盲検の予防期完了後、被験者は 4 週間の追跡調査を受けた（フォローアップ期）。血液塗抹標本作製のため、血液検体を毎週、及びマラリアが疑われる時に採取した。フォローアップ期の併用治療及び有害事象を記録した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

- 男性又は女性
- 健康状態良好
- マラリア感染のリスクを有する
- 4-16 歳
- 体重 11 kg 以上、40 kg 以下
- 両親又は保護者に文書又は口頭でのインフォームド・コンセントを与え、治験実施計画書に従う意思があり、かつそれが可能である

11. 治療及び投与

本剤は固定用量の小児用錠であり、1 錠中にアトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む。

本剤の体重別用量を以下に示す。

体重 (kg)	用量 （1 錠中にアトバコン 62.5 mg、プログアニル塩酸塩 25 mg を含む）
11-20	1 回 1 錠（アトバコン 62.5 mg/プログアニル塩酸塩 25 mg）
21-30	1 回 2 錠（アトバコン 125 mg/プログアニル塩酸塩 50 mg）
31-40	1 回 3 錠（アトバコン 187.5 mg/プログアニル塩酸塩 75 mg）

治療期には artesunate を 1 日 1 回 3 日間（4 mg/kg、24 時間ごと）投与する。予防期には本剤又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する。

本剤の製造番号：9F539

12. 評価基準

主要評価項目は予防の有効性であり、血液厚層塗抹標本を用いて検出する原虫血症の発現により評価された。

他の評価項目として、抗腸チフス菌 IgG 及び IgA リポ多糖血清抗体力価並びに殺ビブリオ菌性血清抗体力価の決定、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決定が含まれる。安全性は報告される有害事象に基づき評価された。

13. 統計手法

目標症例数を 330 例とし、3 つの体重の層にそれぞれ 110 例を組み入れることとした。

本剤群及びプラセボ群での原虫血症を発現（予防失敗）した症例の割合を、頻度表を用いて要約した。

予防有効率は以下の式を用いて算出した。

・100×［1－（本剤群の原虫血症発現率／プラセボ群の原虫血症発現率）］

95%信頼区間（exact 95% confidence interval）も算出した。

本剤群及びプラセボ群の予防成功率は、体重より層別した 2x2 度数分布表及び正確法（exact method）を用いた Mantel-Haenzel test により比較した。層間の均一性の検定を行った。

本剤群及びプラセボ群は、両群で原虫血症を発現した被験者の割合の差について点推定値及び 95%信頼区間を算出することにより、予防成功率を比較した。信頼区間は二項分布の正規分布による近似を用いて算出した。

本剤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力価はリスト化し要約した。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、正規性が疑われた場合は t-検定実施前に対数変換を行った。

有害事象は修正した MIDAS（Medical conditions, indications, diseases, adverse events, signs and symptom dictionary）コード辞書を用いてコーディングを行い基本語及び器官別大分類を出力し、データ要約時に使用した。治験薬投与中に発現した有害事象及び重篤な有害事象に関する複数の要約表を作成した。

Intent-to-Treat（ITT）集団にはランダム化され、本剤又はプラセボを 1 回でも投与された症例が含まれた。

Per-Protocol（PP）集団には本剤又はプラセボを 1 回でも投与された症例のうち、以下の基準に全て合致した症例が含まれた。

- 服薬を遵守した
- 予防期を完了した
- Week 12 の血液塗抹標本の結果が得られている

安全性解析対象集団には、治療期を含み、治験薬を 1 回でも投与された被験者が含まれた。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

330 例が組み入れられ、予防期に 165 例がプラセボ群に、165 例が本剤群に割り付けられた。安全性解析対象集団及び ITT 集団に含まれる症例のうち、プラセボ群では 68%（112/165 例）、本剤群では 87%（143/165 例）が試験を完了した。PP 集団に含まれる症例では、本剤群の 95%、プラセボ群の 78%が試験を完了した。予防期及びフォローアップ期における試験からの中止・脱落の理由を以下に示す（表 1）。なお、治療期に中止した症例はなかった。

表 1　　中止・脱落の理由内訳（予防期及びフォローアップ期：安全性／ITT 集団）

中止理由	プラセボ群 (N=165)	本剤群 (N=165)
有害事象	2	0
同意撤回	0	1
追跡不能	8	10
プロトコール逸脱	2	3
原虫血症発現 [1]	35	3
その他(辞退/両親の判断)	6	5
中止例数の合計	53 (32%)	22 (13%)
完了例数の合計	112 (68%)	143 (87%)

1. 熱帯熱マラリア以外の種によるものを含む（プラセボ群：卵形マラリア 2 例、四日熱マラリア 2 例、本剤群：四日熱マラリア 1 例）

Data source: MAL30015 CSR Table 2

14.2. 解析対象集団

安全性解析対象集団及び ITT 集団は、本試験に組み入れられた全症例（330 例）を含む。

そのうち 36 例（プラセボ群：21 例、本剤群：15 例）が PP 集団から除外となった。PP 集団から除外となった理由は、試験中止及び／又は Week 12 の血液塗抹標本の結果が得られていないためであった。試験中止の理由は、プロトコール逸脱、追跡不能、同意撤回、治験薬と関連のない有害事象、熱帯熱マラリアによるものではない原虫血症及びその他（辞退／両親の判断）であった。

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的特性を以下に示す（表 2）。

表 2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

特性	統計値	プラセボ群 N=165	本剤群 N=165
年齢（歳）	平均値（SD） 中央値 分布	8.5 (2.3) 9.0 5-13	8.8 (2.4) 9.0 4-14
性別	女性（%） 男性（%）	89 (54) 76 (46)	89 (54) 76 (46)
人種	黒人（%）	165 (100)	165 (100)
体重（kg）	平均値（SD） 中央値 分布	26.2 (7.6) 24.0 15-40	26.1 (7.4) 24.0 13-40
身長（cm）	平均値（SD） 中央値 分布	128.4 (14.5) 128.0 100-160	129.1 (14.7) 129.0 98-160

Data source：MAL30015 CSR Table 4

人口統計学的特性に関して、本剤群とプラセボ群は同様であり、特性に関して分布の偏りはなかった。ベースライン時のバイタル値（血圧、体温、心拍数）をスクリーニング期に検査したが、本剤群とプラセボ群でバイタル値に関して医学的に意義のある違いは認められなかった。ベースライン時の臨床検査もスクリーニング期に実施したが、検査値異常の大部分は正常域からの軽微な逸脱であり、臨床的に意義のあるものはなかった。また、ベースライン時の血液学的検査又は血液生化学検査の異常値により試験を中止・脱落した症例はなかった。

本試験に組み入れられた症例は全例、マラリア感染のリスクがあり、治療期に入る前のスクリーニング期に血液塗抹標本を作成した。予防期でプラセボ群に割り付けられた症例のうち、58 例（35%）がベースライン時に血液塗抹標本でマラリア感染陽性が確認された（熱帯熱マラリア 55 例、四日熱マラリア 3 例）。一方、予防期で本剤群に割り付けられた症例のうち、54 例（33%）がベースライン時に血液塗抹標本でマラリア感染陽性が確認された（熱帯熱マラリア 51 例、卵型マラリア 2 例、四日熱マラリア 1 例）。1 例（被験者番号：8613）を除き、治療期完了後に血液塗抹標本でマラリア感染陰性が確認された。被験者番号：8613 は Day 2 に試験中止となった。

14.4. 治療の遵守状況

治療期に全ての症例が薬剤を投与された。

予防期に本剤群では 36 例、プラセボ群では 28 例で 1 回以上飲み忘れ、又は不十分な投与があった。飲み忘れの主な理由は服薬状況を確認できなかったことであり、3 回以上連続して飲み忘れた症例はなかった。

また、予防期に全ての症例はコレラワクチン及び腸チフスワクチンの投与を予定されていたが、本剤群では 4 例がワクチンを投与されず、3 例はワクチン投与が未完了であった。これらのうち 5 例はワクチン投与前、又は投与期間中に中止・脱落となった。1 例（被験者番号：8674）はワクチンの初回投与直後にワクチンを嘔吐した。当該症例にはワクチン投与のやり直しは行わなかった。2 例（被験者番号：8682 及び 8712）は腸チフスワクチンの 3 回

目の投与を受けなかった。一方、プラセボ群では 9 例がワクチンを投与されず、4 例はワクチン投与が未完了であった。これらのうち 12 例はワクチン投与前、又は投与期間中に中止・脱落となった。1 例（被験者番号：8882）は試験を完了したが、腸チフスワクチンの最後の投与を受けなかった。

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

15.1.1.　予防期に原虫血症を発現した症例の割合

ITT 集団及び PP 集団におけるマラリア予防効果を以下に示す（表 3）。

表 3　　マラリア予防効果（ITT 集団及び PP 集団）

解析対象集団	結果	プラセボ群 n (%)	本剤群 n (%)
ITT	失敗 [1] 成功 N	52 (32) 113 (68) 165	16 (10) 149 (90) 165
PP	失敗 [1] 成功 N	31 (22) 113 (78) 144	1 (<1) 149 (99) 150

1.　血液塗抹標本で熱帯熱マラリア感染陽性が確認された症例を含む。ITT 集団では、更に何らかの理由で中止・脱落となった症例も含む。

Data source：MAL30015 CSR Table 8

本剤群ではプラセボ群に比べ、予防成功率が高かった。ITT 集団では予防成功率が本剤群で 90%、プラセボ群で 68%であった。PP 集団では予防成功率が本剤群で 99%、プラセボ群で 78%であった。成功率の差は、ITT 集団で 21.8%（95%信頼区間：13.4%、30.2%）、PP 集団で 20.9%（95%信頼区間：14.0%、27.7%）であった。

次に、マラリア予防効果を体重別に層別集計したものを以下に示す（表 4）。

表 4　　体重別のマラリア予防効果（ITT 集団及び PP 集団）

解析対象集団	結果	プラセボ群			本剤群		
		11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)	11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)
ITT	失敗 [1] 成功 N	25 (45) 30 (55) 55	11 (20) 44 (80) 55	16 (29) 39 (71) 55	6 (11) 49 (89) 55	5 (9) 50 (91) 55	5 (9) 50 (91) 55
PP	失敗 [1] 成功 N	15 (33) 30 (67) 45	7 (14) 44 (86) 51	9 (19) 39 (81) 48	0 49 (100) 49	0 50 (100) 50	1 (2) 50 (98) 51

1.　血液塗抹標本で熱帯熱マラリア感染陽性が確認された症例を含む。ITT 集団では、更に中止・脱落となった症例も含む。

Data source：MAL30015 CSR Table 10

本剤群の予防失敗例数は、ITT 集団及び PP 集団において、各体重層で同程度であった。本剤群の PP 集団では体重 31-40 kg の層で 1 例のみ予防失敗が見られた。プラセボ群では他の体重層と比較し、体重 11-20 kg の層で原虫血症陽性又は中止・脱落が多かった。これは ITT 集団及び PP 集団で同様であった。

15.1.2.　予防有効率及び予防成功率

本剤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。PP 集団と ITT 集団の予防有効率の違いは、試験からの中止・脱落、又は Week 12 に血液塗抹標本が得られなかったことによる。これら被験者は ITT 集団では失敗と見なされた。

本剤群とプラセボ群の体重で層別した予防成功率を Mantel-Hanszel test を用いて比較したところ、ITT 集団、PP 集団の両方で統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。また、層を通じて均一性が示された（ITT 集団：$p=0.436$、PP 集団：$p=0.468$）。

15.1.3.　原虫血症の累積症例数

熱帯熱マラリア原虫陽性であった被験者の累積数及び他の理由により中止・脱落となった被験者の例数を含む、血液塗抹標本及び予防失敗の概要を示す（表 5）。

表 5　　血液塗抹標本及び予防失敗の概要（ITT 集団）

Week	例数		血液塗抹標本欠損例数 [4]		原虫血症発現例数		中止・脱落例数		予防失敗例数（%）	
	P[1]	M[2]	P	M	P	M	P	M	P	M
0	165	164	0	0	0	0	0	1	0	1 (<1)
1	163	163	0	0	2	0	0	2	2 (1)	2 (1)
2	157	162	0	0	6	0	2	3	8 (5)	3 (2)
3	146	160	0	0	12	0	7	5	19 (12)	5 (3)
4	143	159	35	44	15	0	7	6	22 (13)	6 (4)
5	133	159	41	51	20	0	12	6	32 (19)	6 (4)
6	125	154	1	0	24	0	16	11	40 (24)	11 (7)
7	120	154	0	0	27	0	18	11	45 (27)	11 (7)
8	118	153	0	0	29	0	18	12	47 (28)	12 (7)
9	115	150	0	0	30	1	20	14	50 (30)	15 (9)
10	114	150	0	0	31	1	20	14	51 (31)	15 (9)
11	114	150	0	0	31	1	20	14	51 (31)	15 (9)
12	114	150	0	0	31	1	20	14	51 (31)	15 (9)
13[3]	0	0	0	0	31	1	21	15	52 (32)	16 (10)

1. プラセボ群
2. 本剤群
3. Week 13 終了までに中止・脱落していない症例、又は原虫血症を発現していない全ての症例は、試験を予防成功して完了したとみなされた。
4. Week 4 と Week 5 の血液塗抹標本欠損は祝日で被験者が来院しなかったためと報告された。

Data source：MAL30015 CSR Table 11

本剤群では、1 例（症例番号：8872）が予防期に熱帯熱マラリアによる原虫血症を発現した。当該症例は 10 歳の女児であり、Day 65 に原虫血症（45 原虫/μl）を発現した。本剤服薬

状況は良好であった。予防期における、他の本剤群の失敗例は全て中止・脱落によるものであった。加えて、3 例（症例番号：8635、8786、8902）が熱帯熱マラリアによる原虫血症を発現したが、予防期完了後のフォローアップ期での発現であり、本剤投与完了 2～4 週間後に血液塗抹標本で原虫血症陽性が確認された。本剤群の 1 例（症例番号：8613）では四日熱マラリアによる原虫血症が予防期開始日に確認され、Day 2 に中止・脱落となった。

プラセボ群では予防期の Week 1～10 の間に 31 例が熱帯熱マラリアによる原虫血症を発現した。プラセボ群では、血液塗抹標本で原虫陽性が確認された症例数の累積は、予防期の Week 10 まで徐々に増加した。上記に加えて 1 例（症例番号：8784）では、フォローアップ期に熱帯熱マラリア原虫陽性が血液塗抹標本で確認された。4 例（症例番号：8598、8641、8657、8879）は、予防期の Week 3～7 の間に熱帯熱マラリア以外のマラリア原虫陽性が血液塗抹標本で確認された（1 例は卵形マラリア、3 例は四日熱マラリア）。さらに、1 例（症例番号：8649）はフォローアップ期の Week 1 に四日熱マラリア原虫陽性が血液塗抹標本で確認された。

PP 集団では、本剤群では 1 例（症例番号：8872）のみが予防失敗であり、Week 9 に原虫陽性が血液塗抹標本で確認された。プラセボ群では、原虫血症発現例数及び予防失敗例数の累積は ITT 群で観察された結果と同様であった。

特記すべき事項として、本剤群及びプラセボ群の両方で、血液塗抹標本欠損の多くは Week 4 及び 5 で記録された。ITT 集団では、プラセボ群で Week 4 に 35 例（24%）、Week 5 に 41 例（31%）が血液塗抹標本欠損であった。本剤群では、Week 4 に 44 例（28%）、Week 5 に 51 例（32%）が血液塗抹標本欠損であった。これら血液塗抹標本欠損の理由は祝日によるものであり、被験者が治験実施計画書の規定来院日を遵守できなかったためと報告された。Week 4 及び 5 に血液塗抹標本欠損が記録された被験者の割合は、本剤群とプラセボ群でほぼ同様であった。

15.2. その他の有効性評価項目

本試験に組み入れられた症例は、予防期開始約 3 週間後に弱毒化経口腸チフス生ワクチン及び経口コレラワクチンの投与を受けた。被験者は、試験組入れ前の 3 年間は、腸チフス又はコレラワクチン投与を受けていなかった。腸チフス菌及びコレラ菌の感染歴は記録されなかった。腸チフス菌及びコレラ菌に対する抗体試験のために、ベースライン（ワクチン投与前）及び予防期の 5 週間後（又はワクチン投与約 2 週間後）の血清を採取した。

本剤群における腸チフス菌（IgG 及び IgA）、コレラ菌に対する抗体価の平均値は、ワクチン投与前から投与後で上昇した。両群におけるワクチン投与前後の力価を以下に示す（表 6）。

表 6　　腸チフス菌及びコレラ菌に対する抗体価平均値（ITT 集団）

抗体	プラセボ群		本剤群		P 値
	被験者数	抗体価（SD）	被験者数	抗体価（SD）	
腸チフス菌 (IgG) (EU/ml)					
投与前	164	12.53 (26.62)	165	16.09 (66.07)	
投与後	123	38.24 (51.53)	152	36.64 (40.31)	
差	123	25.18 (45.60)	152	19.91 (61.18)	0.958
腸チフス菌 (IgA) (EU/ml)					
投与前	164	3.81 (17.07)	165	2.49 (6.05)	
投与後	123	5.73 (18.31)	152	4.81 (6.01)	
差	123	1.37 (4.13)	152	2.19 (5.19)	0.072
コレラ菌					
投与前	165	482.8 (1398.0)	165	282.8 (576.8)	
投与後	123	408.8 (849.6)	152	414.2 (650.3)	
差	123	202.8 (800.0)	152	161.2 (621.1)	0.637

Data source: MAL30015 CSR Table 13

ワクチン投与前の腸チフス菌（IgG 及び IgA）、コレラ菌に対する抗体価の平均値は、ばらつきが大きかったが、両群間で類似していた。ワクチン投与後の腸チフス菌に対する抗体価の平均値も両群間で類似していた。腸チフス菌に対する抗体価（IgG 及び IgA）の変化に関する両群間の差を対数変換データを用いて比較したところ、本剤群とプラセボ群で平均抗体価の変化について有意な差は認められなかった（IgG：p=0.958、IgA：p=0.072）。

ワクチン投与前のコレラ菌に対する抗体価は、プラセボ群（482.8）の方が本剤群（282.8）に比べ高かった。ワクチン投与後のコレラ菌に対する抗体価は、両群で類似していた。抗体価の変化に関する両群間の差を対数変換データを用いて比較したところ、本剤群とプラセボ群で平均抗体価の変化について有意な差は認められなかった（p=0.637）。

ワクチン反応率を、ワクチン投与後の腸チフス菌に対する抗体価が少なくとも 2 倍以上上昇した症例（ワクチン投与後の抗体価≥1 EU/ml）、ワクチン投与後のコレラ菌に対する抗体価が 4 倍以上上昇した症例の割合を評価することにより決定した（表 7）。

表 7　　腸チフス菌及びコレラ菌に対する抗体反応率（ITT 集団）

抗体	プラセボ群（N=123）		本剤群（N=152）	
	陽性 n (%)	陰性 n (%)	陽性 n (%)	陰性 n (%)
腸チフス菌				
IgG	83 (67)	40 (33)	112 (74)	40 (26)
IgA	40 (33)	83 (67)	69 (45)	83 (55)
コレラ菌	27 (22)	96 (78)	41 (27)	111 (73)

Data source: MAL30015 CSR Table 13

プラセボ群に比べ本剤群の方が、腸チフス菌抗体反応（IgG 及び IgA）陽性の割合がわずかに高かった。コレラ菌に対する抗体反応率については、本剤群とプラセボ群でほぼ同様であった（プラセボ群：22%、本剤群：27%）。

15.3. 有効性の結論

本剤は体重 11-40 kg の小児の熱帯熱マラリア予防に対して高い有効性を示した。プラセボ群では、12 週間の予防期を通して 31 例が血液塗抹標本で熱帯熱マラリア原虫陽性であった。対照的に、本剤群では予防期を通して 1 例のみが血液塗抹標本で熱帯熱マラリア原虫陽性であった。

ITT 集団での本剤の予防有効率は 69.2%（95%信頼区間：44.9%、85.9%）であった。PP 集団での本剤の予防有効率は 96.9%（95%信頼区間：78.9%、100%）であった。ITT 集団及び PP 集団の両方で、本剤群とプラセボ群の予防成功率には有意な差が認められた（p<0.001）。また、層（体重）間の均一性が認められた。

本剤の予防投与は同時に投与した腸チフス及びコレラワクチンに対する液性免疫反応を阻害しなかった。両投与群で、コレラワクチンの抗体反応率は予想よりも低かった。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の暴露

本試験に組み入れられた全ての症例は、予防期に移行する前に artesunate による治療を受けた。全ての症例は artesunate を 1 日 1 回 3 日間、又は約 4 mg/kg で 24 時間ごとに 3 日間、投与を受けた。

本試験に組み入れられた症例は、体重により 3 つに層別化され（体重 11-20 kg、21-30 kg、31-40 kg）、ランダム化され予防期に盲検下で本剤又はプラセボを投与された。投与量は体重層に従い調節した。体重別の本剤投与量の概要を以下に示す（表 8）。アトバコンの平均暴露量は 3.5-5.4 mg/kg/回であり、プログアニル塩酸塩の平均暴露量は 1.4-2.2 mg/kg/回であった。

表 8　本剤投与量の概要（安全性解析対象集団）

体重（投与量）	統計量	アトバコン (mg/kg/回)	プログアニル塩酸塩 (mg/kg/回)
11-20 kg（1 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	3.5 (0.4)	1.4 (0.1)
	中央値	3.3	1.3
	範囲	3-5	1-2
21-30 kg（2 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	5.0 (0.6)	2.0 (0.2)
	中央値	5.2	2.1
	範囲	4-6	2-2
31-40 kg（3 錠）	被験者数	55	55
	平均値（SD）	5.4 (0.4)	2.2 (0.2)
	中央値	5.4	2.1
	範囲	5-6	2-2

Data source: MAL30015 CSR Table 14

本剤の平均暴露期間（±SD）は 86 日（±16.4）であり、範囲は 2～91 日であった。プラセボの平均暴露期間（±SD）は 74 日（±27.3）であり、範囲は 9～91 日であった。治験薬の暴露期間の要約を以下に示す（表 9）。

表 9　　治験薬の暴露期間（予防期：安全性解析対象集団）

暴露期間（週）	プラセボ群（N=165） n (%)	本剤群（N=165） n (%)
≤1	2 (1)	2 (1)
>1-2	6 (4)	1 (<1)
>2-4	14 (8)	3 (2)
>4-6	18 (11)	5 (3)
>6-8	7 (4)	1 (<1)
>8-10	4 (2)	3 (2)
>10-12	1 (<1)	0
>12-14	113 (68)	150 (91)

Data source: MAL30015 CSR Table 15

本剤群では、91%の被験者が 12 週間以上予防投与を受け、165 例中 15 例のみが暴露期間が 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。本試験での暴露期間から、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。

ワクチン投与開始前又はワクチン投与期間完了前に本試験から中止・脱落となった症例は、ワクチン投与未完了とみなされた。

16.2. 有害事象

16.2.1.　予防期に発現した有害事象

予防期では、プラセボ群で 70 例（42%）、本剤群で 73 例（44%）の被験者に有害事象が発現した（表 10）。

いずれかの群で 2%以上に認められた主な有害事象は、「感染症および寄生虫症」では蠕虫感染、創傷感染、皮膚感染、「神経系障害」では頭痛、「眼障害」では眼痛、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では咳嗽、口腔咽頭痛、「胃腸障害」では腹痛、嘔吐、下痢、歯痛、「皮膚および皮下組織障害」ではそう痒症、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱であった（表 10）。

表 10　　有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群（N=165） n (%)	本剤群（N=165） n (%)
全体	70 (42)	73 (44)
感染症および寄生虫症		
蠕虫感染	1 (<1)	4 (2)
創傷感染	1 (<1)	4 (2)
皮膚感染	2 (1)	3 (2)
水痘	2 (1)	1 (<1)
ダニ皮膚炎	2 (1)	1 (<1)
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)
扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)

有害事象 器官別大分類 　基本語	プラセボ群（N=165） n (%)	本剤群（N=165） n (%)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)
皮膚真菌感染	1 (<1)	1 (<1)
膿瘍	0	1 (<1)
中耳炎	0	1 (<1)
歯感染	0	1 (<1)
肛門膿瘍	0	1 (<1)
胃腸炎	0	1 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)
皮下組織膿瘍	2 (1)	0
眼瞼感染	1 (<1)	0
咽頭炎	1 (<1)	0
赤痢	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害		
リンパ節症	0	1 (<1)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	2 (1)
神経系障害		
頭痛	22 (13)	22 (13)
浮動性めまい	1 (<1)	0
眼障害		
眼痛	3 (2)	2 (1)
結膜炎	1 (<1)	0
耳および迷路障害		
耳痛	1 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	17 (10)	16 (10)
口腔咽頭痛	2 (1)	3 (2)
気管支痙攣	1 (<1)	0
胃腸障害		
腹痛 [1]	14 (8)	22 (13)
嘔吐	5 (3)	9 (5)
下痢	8 (5)	2 (1)
歯痛	3 (2)	2 (1)
口腔粘膜びらん	1 (<1)	1 (<1)
舌痛	0	1 (<1)
悪心	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3 (2)	2 (1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	0	1 (<1)
筋肉痛	0	1 (<1)
関節痛	0	1 (<1)
頚部痛	1 (<1)	0
四肢痛	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害		
月経困難症	0	1 (<1)
乳房腫瘤	1 (<1)	0

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群（N=165） n (%)	本剤群（N=165） n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	19 (12)	9 (5)
胸痛	0	1 (<1)
浮腫	1 (<1)	0
疲労	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症		
創傷	2 (1)	1 (<1)

MedDRA Ver. 14.0

1. プラセボ群では abdominal pain が 13 例、Exacerbation of abdominal pain が 1 例で報告されたが、MedDRA で読み替えた結果いずれも「腹痛」となった。

Data source: MAL30015 CSR Table 23

頭痛及び咳嗽はプラセボ群と本剤群で同様の発現頻度であった（頭痛：プラセボ群、本剤群ともに 13%、咳嗽：プラセボ群、本剤群ともに 10%）。発熱はプラセボ群（12%）の方が本剤群（5%）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剤群の方が発現頻度が高かった。一般的に、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、有害事象の重症度に関して群間に臨床的意義のある差は認められなかった。プラセボ群の 27%及び本剤群の 30%で軽度の有害事象が、プラセボ群の 28%及び本剤群の 27%で中等度の有害事象が報告された。

次に、体重別の有害事象発現頻度を示す（表 11）。

表 11　体重別の有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）

体重	プラセボ群（N=55） n (%)	本剤群（N=55） n (%)
11-20 kg	21 (38)	24 (44)
21-30 kg	22 (40)	24 (44)
31-40 kg	27 (49)	25 (45)

Data source: MAL30015 CSR Table 30

体重 11-20 kg の小児で多少違いがみられたものの、体重別に比較した場合、プラセボ群と本剤群で有害事象の発現頻度はほぼ同様であった。

また、体重別にいずれかの群で発現頻度が 5%以上であった有害事象を以下に示す（表 12）。

表 12　いずれかの群で発現頻度が 5%以上であった体重別有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）

有害事象 基本語	プラセボ群 (N=55)			本剤群 (N=55)		
	11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)	11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)
頭痛	4 (7)	9 (16)	9 (16)	2 (4)	9 (16)	11 (20)
発熱	5 (9)	6 (11)	8 (15)	3 (5)	3 (5)	3 (5)
咳嗽	7 (13)	3 (5)	7 (13)	9 (16)	2 (4)	5 (9)
腹痛 [1]	3 (5)	6 (11)	4 (7)	3 (5)	8 (15)	11 (20)

有害事象 基本語	プラセボ群 (N=55)			本剤群 (N=55)		
	11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)	11-20 kg n (%)	21-30 kg n (%)	31-40 kg n (%)
下痢	2 (4)	4 (7)	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)
嘔吐	1 (2)	2 (4)	2 (4)	4 (7)	3 (5)	2 (4)
蠕虫感染	0	1 (2)	0	3 (5)	0	1 (2)

1.　プラセボ群の 1 例で報告された Exacerbation of abdominal pain は含まれていない。
Data source: MAL30015 CSR Table 30

下痢及び発熱はいずれの体重層においても、本剤群と比べプラセボ群の方が発現頻度が高かった。腹痛及び頭痛に関しては、体重の重い層（体重 31-40 kg）でプラセボ群と比べ本剤群の方が発現頻度が高かった。更に、腹痛及び頭痛に関しては、本剤群では体重が増えるに従い発現例数も増加した。嘔吐は体重の軽い層（体重 11-20 kg）でプラセボ群と比べ本剤群の方が発現頻度が高かった。各体重層の例数は少数であったものの、本剤群での胃腸障害の発現状況は、過去の本剤の試験で報告された有害事象と同様であった。

本剤群の 1 例は予防期に有害事象のため治験薬投与を一時中断した。当該症例（被験者番号：8821）は 11 歳の女児で、軽度の胃腸炎を Day 44 に発現した。治験薬投与は一時中断され、症状は発現 48 時間後には回復し、治験責任医師は胃腸炎と治験薬との関連を否定した。また、その他の 1 例（被験者番号：8674）は 6 歳の女児で、予防期の Day 22 に嘔吐を発現したが、治験責任医師は当該事象とコレラ及び腸チフスワクチンの関連が否定できないと考え、更なるワクチンの投与は実施されなかった。

プラセボ群では治験薬投与を一時中断した症例はなかった。

16.2.2.　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

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、本剤群の 1 例でのみ報告された（表 13）。当該症例（被験者番号：8713）は 8 歳の女児で、Day 61 に中等度の悪心が報告された。悪心は 24 時間以内に回復したため、治験薬の用量は変更しなかった。

表 13　　治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（安全性解析対象集団）

有害事象 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=165) n (%)	本剤群 (N=165) n (%)
全体	0	1 (<1)
胃腸障害		
悪心	0	1 (<1)

Data source: MAL30015 CSR Table 28

16.2.3.　フォローアップ期に発現した有害事象

予防期を完了又は中止後 4 週間のフォローアップ期では、プラセボ群で 13 例（8%）、本剤群で 11 例（7%）で有害事象が報告され、発現頻度はほぼ同様であった。有害事象の発現頻度は、全ての事象で 2%を超えなかった。

16.2.4.　重度の有害事象

本剤群の 1 例で、重度の有害事象が報告された。当該症例（被験者番号：8616）では舌痛が報告された（発現期間：1 日）が、治験薬との関連性は否定され、処置は不要であった。

16.3.　死亡及び妊娠

本治験では死亡及び妊娠は報告されなかった。

16.4.　重篤な有害事象

治療期に重篤な有害事象を発現した症例はなかった。

予防期に本剤群で重篤な有害事象を発現した症例はなかった。

予防期にプラセボ群で 1 例、重篤な有害事象を発現した。当該症例の経過を以下に記す。

被験者番号：8862
割付け番号：469
Case Id: B0078889A

9 歳の女児がマラリア予防のため、プラセボ錠 1 日 3 回投与され、治療期に artesunate 錠を 1 日 3 錠、3 日間投与された。治験薬投与開始 20 日後、被験者は 39.2℃の発熱のため入院した。キニーネの静脈注射投与による治療が行われた。入院の翌日、血液厚層塗抹標本はマラリア陰性であり、同日に回復した（体温 37℃）。治験薬投与は中止となり、被験者は試験脱落となった。治験責任医師は、発熱は併発した感染症による可能性があり、当該事象が治験薬と関連している合理的な可能性はないと考えた。

16.5.　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

プラセボ群の 1 例（被験者番号：8862）は Day 14 に発熱のため治験薬投与を中止した。治験責任医師は当該事象と治験薬との関連を否定した。

16.6.　安全性の結論

- 本剤群では 91%、プラセボ群では 68%の被験者が 12 週間以上予防投与を受けたため、対照群として適切であった。結果として、本試験では体重 11-40 kg の小児において本剤とプラセボの安全性を比較するために、適切な被験者集団であった。
- 予防期の有害事象発現頻度は、本剤群（44%）とプラセボ群（42%）で同程度であった。高頻度に報告された有害事象は頭痛、咳嗽、発熱及び腹痛であった。両群を合わせて、頭痛は 13%、咳嗽は 10%の被験者で報告された。また、腹痛の発現頻度は本剤群 13%、プラセボ群 8%であり、発熱の発現頻度は本剤群 5%、プラセボ群 12%であった。全体的に、有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重症度に関して両群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。治験薬に関連のある有害事象により治験薬投与が中止となった症例はなかった。
- 体重別に有害事象が報告された被験者数を評価した場合、本剤群で有害事象が報告された症例数について、体重別に違いは認められなかった。しかしながら、頭痛及び腹痛の

報告は、本剤群で体重に従った傾向が認められ、体重が重くなるに従い発現頻度が上昇した。プラセボ群では、低体重の小児（体重 11-20 kg 及び 21-30 kg）に比べ、体重の重い小児（体重 31-40 kg）の方が有害事象発現頻度が高かった。本剤群及びプラセボ群の両方で、体重の重い小児には低体重の小児に比べ年齢の高い小児が含まれるため、症状や有害事象を口頭で伝えることができたためであると思われる。

- 治験期間中に死亡例はなく、本剤の予防投与期間中に重篤な有害事象も報告されなかった。プラセボ群の 1 例で中止・脱落が必要となる、治験薬との関連が否定された重篤な有害事象が発現した。
- 結論として、artesunate での治療に続く本剤の予防投与の忍容性は高いことが示された。用量変更や投与中止が必要となる、意義のある、又は重篤な治験薬に関連する有害事象は観察されなかった。体重別に比較した場合、本剤に対する忍容性は、低体重の小児であってもより重い体重の小児と同様であった。

17. 結論

- 本剤は小児の熱帯熱マラリアに対して有効な予防薬である。
- 熱帯熱マラリア感染リスクのある小児に対し、本剤は安全に予防投与できる。
- 本剤による予防は、併用投与した腸チフスワクチン及びコレラワクチンの液性免疫反応を阻害しない。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月

MAL30012試験

MAL30012 試験

1. 治験の標題

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.

2. 報告書番号

RM2001/00166/00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

カナダ（2）、デンマーク（1）、フランス（3）、ドイツ（4）、オランダ（1）及び英国（1）の 12 施設。その他 11 施設においても実施されたが、被験者の組入れはなかった。

5. 公表文献

なし

6. 治験期間

1999 年 5 月～2000 年 11 月

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

- 主要目的：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用の安全性を比較する
- 副次目的：アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用の有効性を比較する

9. 治験方法

本治験は、ランダム化、非盲検、実薬対照比較試験であった。

本治験は初回スクリーニング、追跡調査の来院 1 回及び電話調査 2 回で構成された。被験者をアトバコン／プログアニル塩酸塩（以下、本剤）群又は chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群にランダムに割り付け、体重に応じて調整した治験薬をスクリーニング期から各群

で定められたそれぞれのレジメンで投与した。マラリア流行地での滞在は 28 日間を超えないこととし、流行地退去 7 日後に電話により有害事象の発現の有無及び有効性を確認した。流行地退去約 4 週間後に追跡調査のために来院し、安全性及び有効性を評価した。更に、流行地退去 60 日後に電話により最終的な有害事象の発現の有無及び有効性を確認した。被験者の治験参加期間は最大 116 日と予測された。

10. 診断及び主要な組入れ基準

3-16 歳、体重 11-50 kg でマラリア流行地に 28 日間以内の旅行予定がある健康小児被験者を本治験の対象とした。

11. 治療及び投与

本剤群：体重 40 kg 超の被験者にはアトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠（アトバコン 250 mg／プログアニル塩酸塩 100 mg）1 錠を、流行地に到着する 1 日又は 2 日前から流行地退去 7 日後まで 1 日 1 回経口投与した。体重 40 kg 以下の被験者に対しては、下記用量を 1 日 1 回経口投与した。

体重	1 日量（アトバコン／プログアニル塩酸塩）
11-20 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 1 錠（62.5 mg/25 mg）
21-30 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 2 錠（125 mg/50 mg）
31-40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩小児用配合錠 3 錠（187.5 mg/75 mg）
> 40 kg	アトバコン／プログアニル塩酸塩配合錠 1 錠（250 mg/100 mg）

Chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群：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 chloroquine 錠を週に 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、WHO の推奨に従い体重に応じて経口投与した。

Chloroquine の用法・用量

	体重（kg）			
	11-14	15-18	19-35	35-50
chloroquine (mg)	週ごとに 1/2 錠（77.5）	週ごとに 3/4 錠（116.25）	週ごとに 1 錠（155）	週ごとに 2 錠（310）

プログアニル塩酸塩の用法・用量

	体重（kg）			
	11-16	17-24	25-35	35-50
プログアニル塩酸塩 (mg)	1 日 1/2 錠（50）	1 日 3/4 錠（75）	1 日 1 錠（100）	1 日 1.5 錠（150）

なお、英国及びデンマークでは、各国のガイドラインに従い、以下の用法・用量で経口投与した。

英国での chloroquine 及びプログアニル塩酸塩の用法・用量

	体重（kg）			
	10-15.9	16-24.9	25-44.9	≥45
chloroquine (mg)	週ごとに 3/4 錠（116.25）	週ごとに 1 錠（155）	週ごとに 1.5 錠（232.5）	週ごとに 2 錠（310）
プログアニル塩酸塩 (mg)	1 日 3/4 錠（75）	1 日 1 錠（100）	1 日 1.5 錠（150）	1 日 2 錠（200）

デンマークでの chloroquine 及びプログアニル塩酸塩の用法・用量

	体重（kg）			
	10-19	20-29	30-44	45-90
chloroquine (mg)	週ごとに 1/2 錠（77.5）	週ごとに 1 錠（155）	週ごとに 1.5 錠（232.5）	週ごとに 2 錠（310）
プログアニル塩酸塩 (mg)	1 日 1/2 錠（50）	1 日 1 錠（100）	1 日 1.5 錠（150）	1 日 2 錠（200）

12. 評価基準

- 有害事象の発現頻度
- 治験参加に伴う有害事象の発現頻度
- 熱帯熱マラリア原虫の予防についての最小・最大有効率

13. 統計手法

- 本剤群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群との有害事象の発現頻度の差について、95%信頼区間を算出した。
- 有効性はマラリア診断症例及びマラリア流行地から退去 60 日後の有効性評価を完了した症例数を用いて評価した。
- 最大有効率%＝100×（1－マラリア発症例数）／マラリア流行地から退去 60 日後の有効性評価が可能な被験者数

14. 試験結果の要約

14.1. 被験者の内訳

1999 年 5 月 25 日から 2000 年 11 月 21 日までに 232 例をスクリーニングし、117 例を本剤群、115 例を chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群にランダムに割り付けた。11 例が治験薬の初回投与前に治験を中止した。中止理由は、同意撤回（本剤群 4 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 2 例）、マラリア流行地へ旅行しなかった（本剤群 3 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群 2 例）であった。治験薬投与例は、本剤群で 110 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 111 例であった。治験薬の投与を受けた 221 例のうち、全員（100%）が治験を完了した。

治験薬の投与を中止した被験者は、本剤群では 1 例（<1%）で、中止理由は治験実施計画書からの逸脱であった。chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では 4 例（4%）で、中止理由は有害事象 2 例（2%）、同意撤回 2 例（2%）であった。

14.2. 解析対象集団

ランダム化された 232 例のうち、治験薬を服用しなかった被験者を除いた 221 例を安全性解析対象集団とした。

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へ旅行しなかった被験者を除いた 221 例を intent-to-treat 集団（ITT 集団）とした。

更に、選択除外基準に合致しなかった、治験薬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、あるいはマラリア流行地退去 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 per-protocol 集団（PP 集団）とした。

解析対象集団から除外された被験者の内訳の詳細を表 1 に示す。

表 1　解析対象除外症例内訳

	安全性解析対象集団 （n＝221）	ITT 集団 （n＝221）	PP 集団 （n＝189）
本剤群	7	7	23
chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群	4	4	20
合計	11	11	43

Data source: MAL30012 CSR Table 3

14.3. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2 に示す。

年齢、性別、人種、身長、体重で、群間に大きな差はなかった。

表 2　人口統計学的特性

		本剤群	chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群
被験者数		110	111
年齢（歳）	平均値 範囲	9.0 2-17	9.6 3-15
性別	女（%）	48 (44)	46 (41)
	男（%）	62 (56)	65 (59)
人種	アジア人（%）	4 (4)	3 (3)
	黒人（%）	8 (7)	10 (9)
	白人（%）	88 (80)	82 (74)
	その他（%）	10 (9)	16 (14)
身長（cm）	平均値 範囲	137.1 92-183	140.0 96-173
体重（kg）	平均値 範囲	32.7 13-100	33.6 11-55

Data source: MAL30012 CSR Table 4

15. 有効性の結果

15.1. 最小／最大有効率算出方法

最大有効率は以下の計算式を用いて算出した。

- 最大有効率%：100×（1－マラリア発症例数／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）

スポロゾイト周囲（circumsporozoite：CS）タンパク抗体の検体を全例から収集できなかったため、最小有効率は算出できなかった。

15.2. 予防効果

全 221 例が退去 60 日後までの追跡調査期間を完了し、全例から有効性データを得た。両群において、マラリアと診断された症例はいなかった。両群の最大有効率と 95%信頼区間を以下に示す（表 3）。

表 3　最大有効率

解析対象集団	ITT 集団		PP 集団	
治療群	本剤群	chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群	本剤群	chloroquine/プログアニル塩酸塩併用群
症例数	110	111	94	95
予防失敗例数	0	0	0	0
最大有効率（%）	100	100	100	100
95%信頼区間	97, 100	97, 100	96, 100	96, 100

Data source: MAL30012 CSR Table 29

16. 安全性の結果

16.1. 曝露状況

本剤群の投与期間は、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、本剤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。

16.2. 有害事象

旅行前後の投与方法の違い（本剤：旅行 1～2 日前から投与を開始し、流行地退去 7 日後まで投与を継続、プログアニル塩酸塩：旅行 1～2 日前から投与を開始し、流行地退去 4 週後まで投与を継続、chloroauine：旅行の少なくとも 1 週前から投与を開始し、流行地退去 4

週後まで投与を継続）から、（1）旅行開始時から流行地退去 7 日後まで、（2）治験薬投与開始時から投与終了時まで（実薬投与期間）の 2 つの期間に関して有害事象の発現頻度を集計した。

16.2.1.　旅行開始時から流行地退去 7 日後までの期間の有害事象発現頻度

本治験の主要評価項目は、旅行開始時からマラリア流行地退去 7 日後までの期間における有害事象の発現頻度とした。

旅行開始時からマラリア流行地退去 7 日後までの期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 35%（39/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 37%（41/111 例）であった（表 4）。

いずれかの群で 2%以上に認められた主な有害事象は、「感染症および寄生虫症」では気管支炎、扁桃周囲膿瘍、耳感染、「代謝および栄養障害」では食欲減退、「精神障害」では異常な夢、「神経系障害」では頭痛、浮動性めまい、「眼障害」では視力障害、「胃腸障害」では下痢、悪心、腹痛、嘔吐、口腔内潰瘍形成、「皮膚および皮下組織障害」ではそう痒症、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱であった（表 4）。

16.2.2.　旅行開始時から流行地退去 28 日後までの期間の有害事象発現頻度

Chloroquine 又はプログアニル塩酸塩の投与期間は流行地退去 4 週後までであったため、旅行開始時から流行地退去 28 日後までの期間における有害事象の発現頻度も評価した。

旅行開始時から流行地退去 28 日後までの期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 37%（41/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 41%（45/111 例）であった。

16.2.3.　治験薬投与開始時から投与終了時までの期間の有害事象発現頻度

治験薬投与期間に有害事象を発現した被験者の割合は、本剤群で 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（表 4）。

いずれかの群で 2%以上に認められた主な有害事象は、「感染症および寄生虫症」では気管支炎、扁桃周囲膿瘍、耳感染、「代謝および栄養障害」では食欲減退、「精神障害」では異常な夢、「神経系障害」では頭痛、浮動性めまい、嗜眠、「眼障害」では視力障害、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では口腔咽頭痛、「胃腸障害」では下痢、悪心、腹痛、嘔吐、口腔内潰瘍形成、「皮膚および皮下組織障害」ではそう痒症、「一般・全身障害および投与部位の状態」では発熱であった（表 4）。

治験薬投与期間に発現した有害事象で頻度の高いものは下痢、腹痛、嘔吐、発熱、悪心、頭痛であった。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、本剤群と chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で同様であった。

表 4　有害事象発現頻度（%）

有害事象 器官別大分類 基本語	本剤群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=110)	本剤群 実薬投与期間 (n=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (n=111)
全体	39 (35)	39 (35)	41 (37)	46 (41)
感染症および寄生虫症				
気管支炎 [1]	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)
扁桃周囲膿瘍	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
外耳炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳感染 [2]	0	0	3 (3)	3 (3)
水痘	0	0	1 (<1)	1 (<1)
中耳炎	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
精神障害				
異常な夢	2 (2)	2 (2)	3 (3)	3 (3)
不安	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害				
頭痛	4 (4)	5 (5)	5 (5)	6 (5)
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	4 (4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嗜眠	0	2 (2)	0	0
眼障害				
視力障害	1 (<1)	1 (<1)	4 (4)	4 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
喘息	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害				
下痢	23 (21)	24 (22)	28 (25)	30 (27)
悪心	8 (7)	9 (8)	6 (5)	11 (10)
腹痛	7 (6)	9 (8)	14 (13)	19 (17)
嘔吐	7 (6)	8 (7)	14 (13)	17 (15)
口腔内潰瘍形成	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
口内乾燥	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0
水疱	0	0	0	1 (<1)

有害事象 器官別大分類 基本語	本剤群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=110)	本剤群 実薬投与期間 (n=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (n=111)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	9 (8)	9 (8)	9 (8)	11 (10)
疲労	0	0	0	1 (<1)
無力症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

MedDRA Ver 14.0

1. 総括報告書で報告された Bronchitis 及び Acute bronchitis は MedDRA で読み替えた結果いずれも「気管支炎」となった。
2. 総括報告書で報告された Otitis 及び Ear infection は MedDRA で読み替えた結果いずれも「耳感染」となった。

Data source: MAL30012 CSR Table 12

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、本剤群で 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（表 5）。

いずれかの群で 2%以上に認められた主な治験薬との関連が否定できない有害事象は、「胃腸障害」の下痢、腹痛、嘔吐、悪心であった（表 5）。

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、本剤群で 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（表 5）。

いずれかの群で 2%以上に認められた主な治験薬との関連が否定できない有害事象は、「胃腸障害」の下痢、腹痛、嘔吐、悪心であった（表 5）。

治験薬投与期間に発現した治験薬との関連が否定できない有害事象で頻度の高いものは悪心、嘔吐、腹痛、下痢、口腔内潰瘍形成、異常な夢であった。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、本剤群と 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。

表 5　治験薬との関連が否定できない有害事象発現頻度（%）

有害事象 器官別大分類 　基本語	本剤群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=110)	本剤群 実薬投与期間 (n=110)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 旅行開始～ 退去 7 日後 (n=111)	chloroquine/プログアニル塩酸塩 併用群 実薬投与期間 (n=111)
全体	8 (7)	9 (8)	9 (8)	16 (14)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0	0
精神障害				
異常な夢	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害				
嗜眠	0	2 (2)	0	0
頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	2 (2)
眼障害				
視力障害	0	0	2 (2)	2 (2)
胃腸障害				
下痢	3 (3)	4 (4)	2 (2)	3 (3)
口腔内潰瘍形成	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
腹痛	1 (<1)	2 (2)	4 (4)	8 (7)
嘔吐	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	6 (5)
悪心	0	1 (<1)	3 (3)	8 (7)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
疲労	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Ver 14.0
Data source: MAL30012 CSR Table 16

16.3.　死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間に死亡、重篤な有害事象の発現はなかった。

16.4.　重要な有害事象

16.4.1.　治験薬投与中止に至った有害事象

本剤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、悪心及び下痢のため 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。

16.4.2.　中等度又は重度の有害事象

治験薬投与期間に中等度又は重度の有害事象を発現した被験者の割合は本剤群で 14%（15/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 14%（15/111 例）であった。そのうち本剤群では 2 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では 5 例が重度の有害事象を

発現した。最も頻度の高い重度の有害事象は発熱であった（本剤群：1 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群：2 例）。

中等度又は重度の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、本剤群で 6%（7/110 例）、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群で 6%（7/111 例）であった。そのうち本剤群では 1 例、chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では 4 例が重度の有害事象を発現した。

16.4.3.　胃腸障害に関する有害事象

胃腸障害は旅行者の chloroquine／プログアニル塩酸塩併用によるマラリア予防中止の原因となる、最も重要な有害事象である。Chloroquine／プログアニル塩酸塩併用群では、治験薬投与中止となる胃腸障害に関する有害事象が 2 例に 5 事象発現した。1 例は軽度の腹痛及び重度の悪心、もう 1 例は軽度の悪心及び中等度の腹痛並びに下痢により、治験薬投与中止となった。

16.5.　妊娠

試験期間中の妊娠はなかった。

16.6.　臨床検査値

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。

16.7.　結論

マラリアに対する免疫を持たない小児旅行者のマラリア予防において、本剤は忍容性、有効性ともに優れていた。

17. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月