

再審査報告書

令和4年5月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	1. マラロン配合錠 2. マラロン小児用配合錠
有 効 成 分 名	アトバコン／プログアニル塩酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	マラリア
承 認 の 用 法 ・ 用 量	治療： <成人> 通常、1日1回アトバコン／プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mgを3日間、食後に経口投与する。 <小児> 通常、体重に応じアトバコン／プログアニル塩酸塩として下記の投与量を1日1回3日間、食後に経口投与する。 5～8 kg：125 mg/50 mg 9～10 kg：187.5 mg/75 mg 11～20 kg：250 mg/100 mg 21～30 kg：500 mg/200 mg 31～40 kg：750 mg/300 mg > 40 kg：1000 mg/400 mg 予防： <成人> 通常、1日1回アトバコン／プログアニル塩酸塩として250 mg/100 mgを、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。 <小児> 通常、体重に応じアトバコン／プログアニル塩酸塩として下記の投与量を1日1回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。 11～20 kg：62.5 mg/25 mg 21～30 kg：125 mg/50 mg 31～40 kg：187.5 mg/75 mg > 40 kg：250 mg/100 mg
承 認 年 月 日	1.a) 平成24年12月25日* 1.b) 平成28年3月28日**（用法・用量の一部変更） 2. 平成28年3月28日**
再 審 査 期 間	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成28年3月28日～令和2年12月24日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 **

備 考	* 初回承認時の用法・用量は以下のとおり。 「治療： 通常、成人には1日1回4錠（アトバコン／プログアニル塩酸塩として1000 mg/400 mg）を3日間、食後に経口投与する。 通常、小児には体重に応じてアトバコン／プログアニル塩酸塩として250 mg/100 mg（1錠）～1000 mg/400 mg（4錠）を1日1回3日間、食後に経口投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。 11～20 kg：250 mg/100 mg（1錠） 21～30 kg：500 mg/200 mg（2錠） 31～40 kg：750 mg/300 mg（3錠） >40 kg：1000 mg/400 mg（4錠） 予防： 通常、成人及び体重40 kgを超える小児には1日1回1錠（アトバコン／プログアニル塩酸塩として250 mg/100 mg）を、マラリア流行地域到着24～48時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。」 ** 当該承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。
-----	--

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

マラロン配合錠及び同小児用配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- アナフィラキシー - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 - 重度の腎障害のある患者への使用 - テトラサイクリン及びメトロクロプラミドとの相互作用、リファンピシン及びリファブチンとの相互作用 - 重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞 - 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少	クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）との相互作用	該当なし
有効性に関する検討事項		
マラロン小児用配合錠の使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- マラロン配合錠使用成績調査 - マラロン小児用配合錠特定使用成績調査	- マラロン配合錠使用成績調査 - マラロン小児用配合錠特定使用成績調査	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

マラロン配合錠使用成績調査	
目的	選定した施設において、一定期間、本剤を使用した全症例を対象として本剤の使用実態下での安全性及び有効性について調査を行い、以下の事項を把握することを目的とする。 - 未知の副作用 - 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 - 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因
調査方法	中央登録方式（選定した施設における全例調査方式）
対象患者	選定した施設において、マラリアの治療又は予防のために、本剤販売開始日以降に本剤を初めて使用した全症例を対象とする。 ただし、他医療機関・他診療科で本剤投与を開始し、当該医療機関にて投与を継続している症例及び同一医療機関での継続投与の場合も、マラリアの再発の情報収集のため調査対象とする。
実施期間	治療：平成 25 年 2 月～平成 31 年 1 月 予防：平成 25 年 2 月～平成 27 年 2 月
目標症例数	治療：安全性解析対象症例として 30 例

	予防：安全性解析対象症例として 300 例
観察期間	治療：原則として治療期間（本剤投与開始日から 3 日間）及び追跡観察期間（本剤投与終了後、本剤投与開始日より 21 日目まで） 予防：予防期間（本剤投与開始日から投与終了日）及び追跡観察期間（本剤投与終了後、本剤投与開始日より 3 カ月日まで）
実施施設数	26 施設
収集症例数	579 例（治療：69 例、予防：510 例）
安全性解析対象症例数	557 例（治療：69 例、予防：488 例）
有効性解析対象症例数	537 例（治療：51 例、予防：486 例）
備考	本剤の医薬品リスク管理計画書を策定する前に開始した調査である。

表 4 特定使用成績調査の概要

マラロン小児用配合錠特定使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とする。
安全性検討事項	・アナフィラキシー ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 ・重度の腎障害のある患者への使用 ・テトラサイクリン及びメトロクロプラミドとの相互作用、リファンピシン及びリファブチンとの相互作用 ・重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞 ・汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少 ・クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）との相互作用
有効性に関する検討事項	マラロン小児用配合錠の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式（選定した施設における全例調査方式）
対象患者	マラリアの治療又は予防のために、本剤が初めて処方された以下小児症例を対象とする。 治療：体重 11 kg 未満の小児 予防：体重 40 kg 以下の小児 なお、本剤発売後に投与を開始した症例で契約締結前に既に本剤が投与された症例についても本調査の対象とする。
実施期間	平成 28 年 6 月～令和元年 12 月
目標症例数	治療：調査実施施設における投与症例（全例） 予防：登録目標症例数として 30 例
観察期間	治療：原則として本剤投与開始日より 21 日目まで 予防：原則として本剤投与開始日より 3 カ月日まで
実施施設数	8 施設
収集症例数	39 例（治療：0 例、予防：39 例）
安全性解析対象症例数	29 例（治療：0 例、予防：29 例）
有効性解析対象症例数	29 例（治療：0 例、予防：29 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 557 例のうち 74 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 13.3%（74/557 例）で、主な副作用（基本語別で 4 例以上）は表 5 のとおりであった。治療に本剤を用いた症例における副作用発現割合は 17.4%（12/69 例）であり、承認時までの海外臨床試験（12 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅲ相試験 7 試験）における副作用発現割合 46.3%（202/436 例）より

高くなく、発現した副作用にも新たな傾向はなかった。また、予防に本剤を用いた症例における副作用発現割合は 12.7% (62/488 例) であり、承認時までの海外臨床試験（マラリア流行地域における健康成人を対象とした予防の 3 試験）における副作用発現割合 16.8% (64/381 例) より高くなく、発現した副作用にも新たな傾向はなかった。

表 5 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
胃腸障害	51	(9.2)
腹部不快感	4	(0.7)
腹痛	4	(0.7)
上腹部痛	5	(0.9)
下痢	25	(4.5)
悪心	6	(1.1)
嘔吐	5	(0.9)
軟便	5	(0.9)
肝胆道系障害	4	(0.7)
肝障害	4	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(1.4)
発熱	4	(0.7)

MedDRA/J version 19.1

4.2. 安全性検討事項

本剤の特定使用成績調査の安全性解析対象 29 例（いずれも予防症例）のうち 5 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 17.2% (5/29 例) で、発現した副作用は下痢及び悪心 各 2 例、軟便及び発疹 各 1 例であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の使用成績調査での発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの海外臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。なお、特定使用成績調査では、いずれの事項も発現は認められなかった。

表 6 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	557 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
アナフィラキシー※1	2 (0.4%)	0
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑※2	1 (0.2%)	1 (0.2%)
重度の腎障害のある患者への使用※3	0	0
テトラサイクリン及びメトロクロプラミドとの相互作用、リファンピシン及びリファブチンとの相互作用※4	0	0
重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞※5	0	6 (1.1%)
汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少※6	1 (0.2%)	0
重要な潜在的リスク		
クマリン系抗凝固剤 (ワルファリン等) との相互作用※7	0	0

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）のうちカテゴリ

リー-BかつカテゴリーCを含む、及び、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）のうちカテゴリーDかつ（カテゴリーB またはカテゴリーC）を含む、に該当するPT

※2：MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」（広域）に該当するPT

※3：合併症「腎機能障害」を有する症例において報告された副作用

※4：「テトラサイクリン及びメトロクロプラミド」を併用薬として使用した症例において報告された「テトラサイクリン及びメトロクロプラミドとの相互作用」（MedDRA HLT「治療薬モニター検査」、MedDRA HLT「相互作用」、MedDRA SMQ「効能／効果の欠如」）に該当するPT、及び、「リファンピシン及びリファブチン」を併用薬として使用した症例において報告された「リファンピシン及びリファブチンとの相互作用」（MedDRA HLT「治療薬モニター検査」、MedDRA HLT「相互作用」、MedDRA SMQ「効能／効果の欠如」）に該当するPT

※5：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（広域）に該当するPT

※6：MedDRA SMQ「無顆粒球症」（広域）、MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」（広域）に該当するPT

※7：「クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）」を併用薬として使用した症例において報告された「クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）との相互作用」（MedDRA HLT「治療薬モニター検査」、MedDRA HLT「相互作用」）に該当するPT

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は3例8件、予測できない重篤な副作用は5例6件、予測できない非重篤な副作用は24例30件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上又は重篤1件以上収集された副作用は表7のとおりであった。腹部不快感及び便秘については、多くが評価に必要な詳細情報が不足している症例であり、本剤との関連性を明確にすることは困難であった。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	28	36	5	6	24	30
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	1	1	3	3
口腔咽頭不快感	2	2	0	0	2	2
呼吸困難	1	1	1	1	0	0
感染症および寄生虫症	4	4	2	2	2	2
カンピロバクター胃腸炎	1	1	1	1	0	0
上咽頭炎	2	2	0	0	2	2
感染性腸炎	1	1	1	1	0	0
神経系障害	2	2	2	2	0	0
意識変容状態	1	1	1	1	0	0
精神的機能障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	4	4	0	0	4	4
不快気分	2	2	0	0	2	2
悪夢	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	10	10	0	0	10	10
便秘	3	3	0	0	3	3
腹部不快感	5	5	0	0	5	5
腎および尿路障害	2	2	1	1	1	1
尿閉	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本剤をマラリアの治療に用いた有効性解析対象症例における有効性評価¹⁾は、「治癒」51例であり、有効割合²⁾は100% (51/51例)であった。また、本剤をマラリアの予防に用いた有効性解析対象症例における有効性評価³⁾は、「発症せず」486例であり、有効割合⁴⁾は100% (486/486例)であった。以上より、本剤の使用実態下での有効性に関して新たな対応を講ずる必要はないと考える。

5.2. 特定使用成績調査

本剤をマラリアの予防に用いた有効性解析対象症例における有効性評価³⁾は、「発症せず」29例であり、有効割合⁴⁾は100% (29/29例)であった。以上より、本剤の使用実態下での有効性に関して新たな対応を講ずる必要はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は1件であった（表8）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米カルフォルニアの薬局で調剤された配合剤に重要な不備が認められたことから、米国食品医薬品局（FDA）が本剤を含むすべての配合剤の使用を控えるよう推奨し、当該薬局による自主的な回収を告知（平成28年7月） ② 欧州医薬品庁（EMA）が、試験サンプル及びデータの取扱いに重大な問題が確認されたインドの生物分析施設において実施された臨床試験に基づき承認された医薬品（アトバコン及びプログアニル塩酸塩を含む）の販売承認の差し止めを勧告（平成28年8月）
研究報告	① 英国一般診療研究データベースを用いて、本剤を含む抗マラリア薬の投与による眼障害の発現リスクを検討した研究報告（平成26年3月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

1) 有効性評価は、調査担当医師が、本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの臨床経過等を総合的に評価し、「治癒」、「再燃」、「悪化」及び「判定不能」の3段階4区分で評価した。

2) 有効性評価について、有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「治癒」の症例の割合（％）。

3) 有効性評価は、調査担当医師が、本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの臨床経過等を総合的に評価し、「発症せず」、「発症」及び「判定不能」で評価した。

4) 有効性評価について、有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「発症せず」の症例の割合（％）。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上