

令和3年3月24日 再審査時

マラロン配合錠、マラロン小児用配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書

グラクソ・スミスクライン株式会社

マラロン配合錠
マラロン小児用配合錠
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

マラロン配合錠、マラロン小児用配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	アトバコン・プログアニル 塩酸塩
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87641
提出年月		令和3年8月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
アナフィラキシー	4	クマリン系抗凝固剤(ワルファリン等)との相互作用	8	該当なし	
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑	4				
重度の腎障害のある患者への使用	5				
テトラサイクリン及びメト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	6				
重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞	7				
汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少	7				

1.2. 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	10頁		
---	-----	--	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	11
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書による情報提供	13
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年 8月 16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2012年12月25日 ②2016年3月28日	薬効分類	87641
再審査期間	①2020年12月24日 ②2020年12月24日	承認番号	①22400AMX01490000 ②22800AMX00402000
国際誕生日	1996年10月21日		
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	アトバコン・プログアニル塩酸塩		
含量及び剤型	①マラロン配合錠：1錠中にアトバコン 250mg 及びプログアニル塩酸塩を 100mg 含有する錠剤 ②マラロン小児用配合錠：1錠中にアトバコン 62.5mg 及びプログアニル塩酸塩を 25mg 含有する錠剤		
用法及び用量	治療： 成人 通常、成人には1日1回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg を3日間、食後に経口投与する。 小児 通常、小児には体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を1日1回3日間、食後に経口投与する。 5～8 kg：125 mg/50 mg 9～10 kg：187.5 mg/75 mg		

	11～20 kg : 250 mg/100 mg 21～30 kg : 500 mg/200 mg 31～40 kg : 750 mg/300 mg >40 kg : 1000 mg/400 mg 予防 : 成人 通常、成人には 1 日 1 回アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250 mg/100 mg を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。 小児 通常、小児には体重に応じアトバコン/プログアニル塩酸塩として下記の投与量を 1 日 1 回、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。 11～20 kg : 62.5 mg/25 mg 21～30 kg : 125 mg/50 mg 31～40 kg : 187.5 mg/75 mg >40 kg : 250 mg/100 mg
効能 又は 効果	①マラリア ②マラリア
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	2016 年 3 月 28 日に、体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療及び体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防について、①マラロン配合錠の用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認及び②マラロン小児用配合錠の剤形追加（用法・用量の変更を含む）に係る製造販売承認を取得。

変更の履歴
前回提出日 <u>平成 30 年 3 月 15 日</u>
変更内容の概要： <u>1.安全性検討事項、有効性に関する検討事項、医薬品安全性監視計画の概要及び有効性に関する調査・試験の計画の概要からマラロン小児用配合錠使用成績調査を削除。</u> <u>2.安全管理責任者、製造販売後調査等管理責任者の所属及び氏名、担当者変更。（軽微な変更）</u>
変更理由： <u>1.マラロン小児用配合錠使用成績調査が終了したことから改訂する。</u> <u>2.所属名称の変更、安全管理責任者、製造販売後調査等管理責任者、担当者交代のため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外臨床試験及び製造販売後のデータから、本剤と重篤な過敏症反応との関連性を示す報告がある。アレルギー症状を示した症例の多くが他の要因の交絡が考えられる報告である一方で、重度の過敏症反応の症状が認められた症例も複数報告されており、アナフィラキシーとして報告されたものも数例あった。以上よりアナフィラキシーを重要な特定されたリスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外臨床試験及び製造販売後のデータから、本剤と重篤な過敏症反応との関連性を示す報告がある。アレルギー症状を示した症例の多くが他の要因の交絡が考えられる報告である一方で、重度の過敏症反応の症状が認められた症例も複数報告されており、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑として報告されたものも数例あった。以上より皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を重要な特定されたリスクと設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する
重度の腎障害のある患者への使用	
	重要な特定されたリスクとした理由： 健康成人及び重度の腎機能障害患者を対象とした本剤単回投与時のアトバコン及びプログアニルの薬物動態を検討した海外第Ⅰ相試験（MAL10908 試験）において、本剤を単回投与した時、重度の腎機能障害患者で血漿中アトバコン曝露量が健康成人と比べて有意に低下した。また、重度の腎機能障害患者では、血漿中プログアニル及びプログアニルの活性代謝物である cycloguanil の AUC が有意に増加し、$t_{1/2}$ も延長したことから、本剤が体内へ蓄積する可能性が示唆された。更に、重度の腎障害のある患者では、汎血球減少症が報告されている。以上より重度の腎障害のある患者への使用を重要な特定されたリスクと設定した。なお、予防の目的での重度の腎障害のある患者への本剤の投与は禁忌である。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌（予防の用法のみ）」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項に記載して注意喚起する。
	テトラサイクリン及びメトロプロミドとの相互作用 リファンピシン及びリファブチンとの相互作用
	重要な特定されたリスクとした理由： 急性熱帯熱マラリア患者を対象とした海外研究報告において、本剤とテトラサイクリンを併用投与した患者では血漿中アトバコンの濃度が約 40%低下した。 また、ニューモシスチス肺炎患者を対象とした海外臨床試験（33384-03 試験及び 33384-05 試験の併合解析）において、アトバコンを投与した時の血漿中アトバコンの定常状態の薬物血中濃度が、メトロプロミドの併用で約 58%減少した。HIV 陽性患者を対象とした海外臨床試験（115-204 試験）において、アトバコンを投与した時の血漿中アトバコンの定常状態の薬物血中濃度が、リファンピシンの併用で約 53%減少した。 更に、健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験（MALB1001 試験）において、アトバコン及びリファブチンを食後に投与した時の血漿中のアトバコンの AUC_{ss} が約 34%低下し、リファブチンの AUC_{ss} は約 19%低下した。 以上より、（熱帯熱）マラリアは早期に適切な対応をしないと、短期間で重症化し死に至ることがあるが、これらの薬剤を本剤と併用してアトバコンの血漿中濃度が低下することにより、アトバコン成分のマラリアに対する有効性が減弱する可能性がある。上記の情報には、アトバコンの臨床試験から得られたデータも含まれているが、アトバコンを配合する本剤にも該当する情報であるため重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」、「薬物動態」の項に記載して注意喚起する
重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において認められた肝機能検査値異常は可逆的であったものの、海外臨床試験及び製造販売後のデータにおいて、重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞が複数報告されている。なお、国内のマラロン配合錠使用成績調査では、肝機能異常が0.29%（1/346例）で認められている（第4回安全性定期報告時）。以上のことから、重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞を重要な特定されたリスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の実薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の実スク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する
汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 無顆粒球症、白血球減少について、本剤においてこれらの事象は報告されていないが、アトバコン単剤で報告があることから、重要な特定されたリスクとした。 汎血球減少症については、重度の腎障害患者以外におけるリスクは明確でないが、重度の腎障害のある患者において報告されていることから重要な特定されたリスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： クマリン系抗凝固剤を本剤やプログアニルと併用した患者で PT-INR 値の上昇が認められた報告がある。薬物相互作用の可能性が示唆されるが、現時点で、本剤との因果関係や相互作用の機序については明らかにされていないため、重要な潜在的リスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動を引き続き行い、得られた情報をもとに、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u> リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。

重要な不足情報
該当なし

1.2. 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	
	有効性に関する検討事項とした理由： マラロン小児用配合錠の承認時に日本人におけるマラリア治療及び予防における有効性は十分に検討されていないことから、製造販売後調査において検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全性対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
マラロン配合錠使用成績調査	<治療>30 例 <予防>300 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	<治療>終了 <予防>終了	作成済（平成29年7月27日提出）
マラロン小児用配合錠特定使用成績調査	<治療>調査実施施設における投与症例（全例） <予防>30 例（登録）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	<治療>終了 <予防>終了	作成済（令和3年1月28日提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
マラロン配合錠使用成績調査	<治療>30 例 <予防>300 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	<治療>終了 <予防>終了	作成済（平成29年7月27日提出）
マラロン小児用配合錠特定使用成績調査	<治療>調査実施施設における投与症例（全例） <予防>30 例（登録）	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	<治療>終了 <予防>終了	作成済（令和3年1月28日提出）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
該当なし	該当なし	該当なし