

抗マラリア剤

規制区分:

劇薬、
処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

マラロン[®]配合錠

Malarone[®] Combination Tablets

アトバコン・プログアニル塩酸塩錠



承認番号	22400AMX01490
薬価収載	2013年2月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2013年2月
国際誕生	1996年10月

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

[共通(治療及び予防)]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[予防の目的で投与する場合]

重度の腎障害のある患者[本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。]


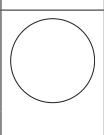
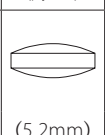
【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	マラロン配合錠
1錠中のアトバコン及びプログアニル塩酸塩含量	1錠中にアトバコン250mg及びプログアニル塩酸塩100mgを含有する。
添 加 物	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、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄、マクロゴール400、ポリエチレングリコール8000

2. 性状

本剤は淡紅白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販 売 名	識別コード	表 (直径)	裏	側 面 (厚さ)	質 量
マラロン 配合錠	GX CM3	 (11.1mm)		 (5.2mm)	484mg

【効能・効果】

マラリア

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤はヒプノゾイト(マラリア原虫の休眠体)には効果がなため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること(「重要な基本的注意」の項参照)。
- (2) 重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高いため、他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による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(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。

【用法・用量】

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1000mg/400mg)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250mg/100mg(1錠)~1000mg/400mg(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。

11~20kg: 250mg/100mg(1錠)

21~30kg: 500mg/200mg(2錠)

31~40kg: 750mg/300mg(3錠)

>40kg: 1000mg/400mg(4錠)

予防:

通常、成人及び体重40kg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250mg/100mg)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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに1日1回毎日定められた時刻に投与させること。
- (2) 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後1時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること(「重要な基本的注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎障害のある患者(重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く)[本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある(「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- (2) 本剤を予防に用いる場合には、渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること[「その他の注意」の項参照]。
- (3) 意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。
- (4) 本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的化学療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。
- (5) 三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。

- (6) 腎障害のある患者において、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお、重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合、副作用が発現する危険性が高いため、投与にあたっては、十分に観察すること（「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
- (7) 下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。

3. 相互作用

テトラサイクリン、メトクロプラミド、リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では、アトバコンの血中濃度が低下することから、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。また、プログアニルは主にCYP2C19で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン リファブチン	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約53%低下し、 $t_{1/2}$ は約33時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約34%低下し、 $t_{1/2}$ は約14時間短縮した。	機序は不明である。
テトラサイクリン メトクロプラミド	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約40%低下した。また、メトクロプラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約58%低下した。	機序は不明である。
ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約25%低下し、AUCは約33%増加した。	機序は不明である。
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C _{min,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。	機序は不明である。

※ 4. 副作用

マラリアの成人及び12歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例436例中、202例(46%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛74例(17%)、悪心54例(12%)、嘔吐54例(12%)、頭痛44例(10%)であった。マラリアの小児患者(3~12歳)を対象とした海外臨床試験において、総症例115例中、27例(23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐11例(10%)、そう痒症7例(6%)であった。健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験(投与期間10週間)において、総症例381例中、64例(17%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛18例(5%)であった。健康小児(4~16歳)を対象としたマラリア予防の海外

臨床試験(投与期間12週間)において、総症例125例中、52例(42%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛39例(31%)、頭痛17例(14%)、嘔吐9例(7%)であった。

健康小児(3歳以上)及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験(平均投与期間28日)において、総症例493例中、149例(30%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢37例(8%)、異常な夢33例(7%)、口腔内潰瘍形成29例(6%)、腹痛27例(5%)であった。

健康小児(14歳以上)及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験(平均投与期間26日)において、総症例511例中、110例(22%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢27例(5%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明^{注1)})**：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞(頻度不明^{注1)})**：重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。
- 3) **アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **汎血球減少症(頻度不明^{注1,注2)})、無顆粒球症、白血球減少(頻度不明^{注1)})**：汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}
血液	貧血
過敏症	血管浮腫、血管炎
精神神経系	幻覚、頭痛、不眠症、浮動性めまい
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、胃障害、口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹、脱毛、蕁麻疹
その他	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、発熱、咳嗽

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 重度の腎障害患者で報告されている。

5. 高齢者への投与

本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した(「薬物動態」の項参照)。一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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のみ投与すること。[アトバコン：ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約6.5倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約1.4倍の血漿中濃度において母動物毒性(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。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ20及び40mg/kg/日(ヒト推定曝露量の約1/25及び1倍に相当)の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高16mg/kg/日(ヒト推定曝露量の約1/50に相当)の投与により悪影響は

認められなかった。]

- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[アトバコン：動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。プログアニル：わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。]
- (3) 本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は、本剤投与中もサプリメントを継続して良い。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は体重5kg未満の小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状：アトバコン31500mgまでの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン(投与量不明)も同時に服用した過量投与患者1例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは、100~200mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける6ヵ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓(右心房)の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。
- (2) アトバコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。
- (3) プログアニルの活性代謝物であるcycloguanil(DHFR阻害作用を有す)は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanilによるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。
- (4) マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段(防虫スプレー、蚊帳の使用など)も必要であることを説明し、注意を促すこと。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人10例を対象に本剤4錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000mg/400mg)を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濃度推移を図-1に、薬物動態パラメータを表-1に示す。

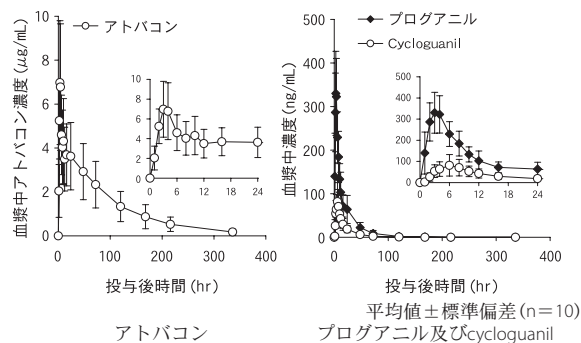


図-1 健康成人に本剤4錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000mg/400mg)を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表-1 健康成人に本剤4錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000mg/400mg)を食後に単回経口投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	Cmax(μg/mL)	7.3±2.9
	tmax(hr)	3(2,4)
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	466.7±200.6
	t _{1/2} (hr)	69.5±19.6
プログアニル	Cmax(ng/mL)	364.5±93.1
	tmax(hr)	3(2,6)
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4837.2±1573.8
	t _{1/2} (hr)	18.0±3.4
Cycloguanil	Cmax(ng/mL)	86.0±52.1
	tmax(hr)	6(4,8)
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1396.8±603.7
	t _{1/2} (hr)	18.6±4.8

平均値±標準偏差(n=10)、中央値(範囲)

外国人HIV患者9例にアトバコン錠750mgを食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは23±11%であった。外国人健康成人16例にアトバコン内用懸濁液750mgを単回経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}は摂食で約2.5~3.5倍に増加した(表-2)。また、血漿中アトバコンのt_{1/2}は約69~75時間であった。

表-2 健康成人男性にアトバコン内用懸濁液750mgを絶食下及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax(μg/mL)	tmax(hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下	3.34±0.85	9.6±16.0	324.3±115.0	75.2±22.5
食後	11.61±3.00	4.9±1.7	800.6±319.8	69.1±19.8

平均値±標準偏差(n=16)

外国人健康成人5例にアトバコン錠25~450mgをそれぞれ絶食下に単回経口投与したときの血漿中アトバコンのCmax及びAUCは投与量増加に比例して増加したが、750mgでは投与量増加の割合を下回って増加した。外国人健康成人9例にプログアニル塩酸塩200mgを単回経口投与したときの血漿中プログアニルのtmaxは2~4時間であり、吸収は速やかであった¹⁾。健康成人3例にプログアニル塩酸塩50~500mgを単回経口投与したときの曝露量は投与量の範囲で比例性を示した²⁾。また、プログアニルの吸収に食事の影響はないと考えられた³⁾。また、アトバコン及びプログアニルを併用投与した際のアトバコン、プログアニル及びcycloguanilの薬物動態は単独投与と比べて明らかな変化はみられていない。

2. 分布

アトバコンの血漿蛋白結合率は1~90μg/mLの範囲で99%超である。HIV患者9例にアトバコンの約37mgを単回静脈内投与したときの分布容積は0.62±0.19L/kgであった。プログアニルの血漿蛋白結合率は75%である。健康成人9例にプログアニル塩酸塩200mgを単回経口投与したとき、プログアニルは血球と結合し、血液中濃度は血漿中濃度の約5倍となった¹⁾。また、ヒト血漿において、アトバコン及びプログアニルはそれぞれの結合に影響を及ぼさなかった。

3. 代謝・排泄

外国人HIV患者9例にアトバコンの約37mgを単回静脈内投与したときのCLは10.4±5.5mL/min、 $t_{1/2}$ は62.5±35.3時間であった。外国人健康成人での ^{14}C 標識体の投与試験において、ほとんどの被験者で投与21日間以内に投与量の94%以上が糞中に未変化体として排泄されており、尿中にはほとんど排泄されなかった(0.6%未満)。プログアニルは肝臓でcycloguanilに代謝され、代謝には主にCYP2C19が関与する⁴⁾。外国人健康成人でのCYP2C19のpoor metabolizer(4例)に本剤1錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として250mg/100mg)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⁵⁾。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⁶⁾。外国人健康成人6例にプログアニル塩酸塩200mgを1日1回7日間経口投与したとき、最終投与後24時間までにプログアニルは投与量の24.4±7.5%、cycloguanilは11.2±4.2%が尿中に排泄された⁷⁾。

4. 特別な母集団(外国人)

(1) 小児

タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者(5~12歳)9例を対象にアトバコン(約17mg/kg)及びプログアニル塩酸塩(約7mg/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(表-3)。

表-3 急性熱帯熱マラリアの小児患者(5~12歳)にアトバコン(約17mg/kg)及びプログアニル塩酸塩(約7mg/kg)を食後に1日1回3日間併用投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	Cmax($\mu\text{g/mL}$)	2.81±1.44
	tmax(hr)	11.4±7.6
	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	161.8±126.9
	$t_{1/2}$ (hr)	31.8±8.9
プログアニル	Cmax(ng/mL)	244±92
	tmax(hr)	8.0±3.0
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4646±1226
	$t_{1/2}$ (hr)	14.9±3.3
Cycloguanil	Cmax(ng/mL)	35.6±23.3
	tmax(hr)	7.5±2.8
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	787±397
	$t_{1/2}$ (hr)	14.6±2.6

平均値±標準偏差(n=9)

また、熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を6又は12週間経口投与したときの血漿中にも、アトバコン、プログアニル及びcycloguanilが検出された(表-4)。

表-4 熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を6又は12週間経口投与したときの血漿中濃度

投与期間	体重	アトバコン($\mu\text{g/mL}$)	プログアニル(ng/mL)	Cycloguanil(ng/mL)
6週	10~20kg	2.8±1.4	12.8±8.8	9.2±3.9
	21~30kg	3.3±2.0	16.1±8.5	7.9±2.3
	31~40kg	4.9±1.9	24.1±12.8	9.8±6.5
	41kg以上	3.6±1.8	22.0±9.0	9.6±2.8
12週	10~20kg	2.2±1.1	13.3±7.6	6.7±1.8
	21~30kg	3.2±1.7	16.2±7.2	8.3±4.4
	31~40kg	3.0±1.6	37.2±37.1	11.0±5.7
	41kg以上	2.2±1.3	21.3±12.3	9.0±2.4

平均値±標準偏差(n=6~36)

(2) 高齢者

健康高齢者(65~79歳)13例及び健康若年者(30~45歳)13例を対象に本剤2錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として500mg/200mg)をそれぞれ食後に単回経口投与した際に高齢者での血漿中アトバコンのAUC_{0-∞}は若年者と比べて約29%高く、 $t_{1/2}$ は約1.8倍となった。高齢者での血漿中プログアニルのAUC_{0-∞}は若年者と比べ約23%、Cmaxは若年者と比べ約31%増加し、血漿中cycloguanilのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ約83及び136%増加した。

(3) 腎機能低下者

重度の腎機能低下患者(CLcr:<30mL/分)13例及び健康成人13例を対象に本剤2錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として500mg/200mg)をそれぞれ食後に単回経口投与した際に、腎機能低下患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、重度の腎機能低下患者での血漿中プログアニル及びcycloguanilのAUC_{0-∞}は有意に増加し、 $t_{1/2}$ も延長した。

(4) 肝機能低下者

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例を対象に本剤2錠(アトバコン/プログアニル塩酸塩として500mg/200mg)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-∞}は健康成人に比べて約85%増加したが、Cmax及び $t_{1/2}$ に明らかな変化は認められなかった。なお、重度の肝機能低下患者のデータは得られていない。

5. 薬物相互作用

- フェニトイン**：健康成人にアトバコン懸濁液1000mgをフェニトイン600mgと単回併用投与したときのフェニトインの薬物動態にアトバコンは影響を及ぼさなかった。
- リファンピシン**：HIV患者にリファンピシン600mgを24時間ごとに、アトバコン懸濁液750mgを12時間ごとに併用経口投与したときの血漿中アトバコンのCavg,ssは併用で約53%低下し、 $t_{1/2}$ は約33時間短縮した。
- リファブチン**：健康成人にアトバコン懸濁液750mgを1日2回及びリファブチン300mgを食後に1日1回14日間併用経口投与したときの血漿中アトバコンのAUCssは併用で約34%低下し、 $t_{1/2}$ は約14時間短縮した。
- トリメトプリム/スルファメトキサゾール**：軽度~中等度のニューモシスチス肺炎を発症したAIDS患者にアトバコン懸濁液1000mgを1日1回、トリメトプリム/スルファメトキサゾール(320/1600mgを1日3回)を併用投与したときの血漿中アトバコンのCavg,ssは単独群では10.7±5.9 $\mu\text{g/mL}$ 、併用群では10.6±7.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。
- ジドブジン**：HIV患者にアトバコン錠750mgを12時間ごと、ジドブジン200mgを8時間ごとに併用投与したときのアトバコンのCmax,ss、Cmin,ss及びCavg,ssはいずれも併用による影響はみられなかった。一方、ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約25%低下し、AUCは約33%増加した。
- インジナビル**：健康成人にアトバコン懸濁液750mgを食後に1日2回、インジナビル800mgを8時間間隔で絶食下に1日3回14日間経口投与したときの血漿中アトバコンのAUCss、Cmax,ss及びCmin,ssは併用でそれぞれ約11、14及び14%増加し、インジナビルのCmin,ssは約23%減少した。
- テトラサイクリン®及びメクロプラミド**：血漿中アトバコン濃度はテトラサイクリンの併用で約40%低下した。また、血漿中アトバコンのCssは、メクロプラミドの併用で約58%低下した。
- 血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い薬剤**：アトバコンは、高い血漿蛋白結合率(99%超)を示すことから、血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い他の薬剤と併用する場合には慎重に行うこと。なお、アトバコンはキニーネ、フェニトイン、ワルファリン、スルファメトキサゾール、インドメタシン、ジアゼパムの*in vitro*血漿蛋白結合に影響を及ぼさないことから、蛋白結合の結合置換により著しい薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

【臨床成績】

1. マラリア治療(海外臨床試験成績)

Chloroquine耐性及び多剤耐性が知られているマラリア流行地域、又は非マラリア流行地域にて実施された。合併症のない急性熱帯熱マラリア成人患者(12歳以上の小児を含む)を対象とした7試験にて、アトバコン1000mgとプログアニル塩酸塩400mgとの併用(一部試験では配合錠)を1日1回3日間投与した。390例のうち、388例が治癒し、残りの2例は再燃した(表-5)。

表-5 治療成績(治癒例数)

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数(%)
ザンビア		本剤	80	80(100)
		ピリメタミン/スルファドキシシン	80	79(98.8)
タイ	熱帯熱マラリア成人患者(Semi-immune ^{注1})	本剤	79	79(100)
		メフロキン	79	68(86.1)
ブラジル		本剤	74	73(98.6)
		キニーネ+テトラサイクリン	76	76(100)
ガボン		本剤	63	62(98.4)
		amodiaquine	63	51(81.0)
フランス	熱帯熱マラリア成人患者(Non-immune ^{注2})	本剤	21	21(100)
		halofantrine	18	18(100)
フィリピン	熱帯熱マラリア小児(12歳以上)及び成人患者(Semi-immune ^{注1})	本剤	54	54(100)
		chloroquine	23	7(30.4)
		chloroquine+ピリメタミン/スルファドキシシン	32	28(87.5)
ペルー		本剤	19	19(100)
		chloroquine	13	1(7.7)
		ピリメタミン/スルファドキシシン	7	7(100)

注1) Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人
 注2) Non-immune：マラリア非流行地域に住んでいて免疫を持たない人

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者(3~12歳)を対象とした2試験においては、アトバコンとプログアニル塩酸塩との併用を体重カテゴリー別の相当量で1日1回3日間投与した。107例のうち、102例が治癒し、残りの5例は再燃した(表-6)。

表-6 治療成績(治癒例数)

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数(%)
タイ	熱帯熱マラリア小児(5~12歳)患者(Semi-immune ^{注1})	本剤	26	26(100)
ケニア	熱帯熱マラリア小児(3~12歳)患者(Semi-immune ^{注1})	本剤	81	76(93.8)
		halofantrine	83	75(90.4)

注1) Semi-immune：マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

三日熱マラリア患者を対象として、アトバコン1000mgとプログアニル塩酸塩400mgとの併用を1日1回3日間投与した。23例のうち、投与7日後に21例で原虫の消失が認められたが、投与28日後までに13例で再発が確認された。卵形マラリアあるいは四日熱マラリア患者を対象として、アトバコン1000mgとプログアニル塩酸塩400mgとの併用を1日1回3日間投与した。6例(3例が四日熱マラリア、2例が卵形マラリア、1例が熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染)の全例が治癒した。

2. マラリア予防(海外臨床試験成績)

Chloroquine耐性が知られているマラリア流行地域の健康成人272例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボが1日1回10週間投与された。プラセボ群138例のうち41例で原虫血症を発症し、本剤群134例のうち2例で原虫血症を発症した(表-7)。

表-7 予防成功例数、失敗例数及び内訳(ITT)

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止(有害事象)	中止(その他*)
本剤	134	100(75)	2	0	32
プラセボ	138	70(51)	41	0	27

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

熱帯熱マラリア感染の危険性がある4~16歳の健康小児264例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボが1日1回12週間投与された。プラセボ群140例のうち25例で原虫血症を発症したが、本剤群124例では原虫血症を発症しなかった(表-8)。

表-8 予防成功例数、失敗例数及び内訳(ITT)

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止(有害事象)	中止(その他*)
本剤	124	114(92)	0	0	10
プラセボ	140	109(78)	25	0	6

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

マラリアに対して免疫を有しない健康成人175例を対象とした非対照非盲検試験(投与期間10週間)で、1名が原虫血症を発症した。但し、その1名は服薬遵守率が低かった(表-9)。

表-9 予防成功例数、失敗例数及び内訳(ITT)

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止(有害事象)	中止(その他*)
本剤	175	120(69)	1	3	51

*主な中止理由は追跡不能、治験実施計画書の不遵守であった。

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児(3歳以上)及び成人を対象に、本剤とメフロキンの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。976例が本剤及びメフロキンの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ28日及び53日であった。両群とも原虫血症を発症しなかった。有効性評価対象となった951例の最小・最大有効率を示す(表-10)。

表-10 最小・最大有効率(ITT)

投与群	被験者数	スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数 ^{注1}	マラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率 ^{注2} (95%信頼区間)	最大有効率 ^{注3} (95%信頼区間)
本剤	478	8	3	62.5(24.5, 91.5)	99.4(98.2, 99.9)
メフロキン	473	10	5	50.0(18.7, 81.3)	98.9(97.6, 99.7)

注1) マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した蚊に刺された可能性を示す

注2) 最小有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]

注3) 最大有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている例数)]

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児(14歳以上)及び成人を対象に、本剤とchloroquine/プログアニルとの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。1022例が本剤及びchloroquine/プログアニルの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ26日及び47日であった。本剤群では1例が原虫血症を発症し、卵形マラリアによるものであった。chloroquine/プログアニル群では3例が原虫血症を発症した。有効性評価対象となった1013例の最小・最大有効率を示す(表-11)。

表-11 最小・最大有効率(ITT)

投与群	被験者数	スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数 ^{注1)}	マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率 ^{注2)} (95%信頼区間)	最大有効率 ^{注3)} (95%信頼区間)
本剤	507	13	6	53.8 (25.1, 80.8)	98.8 (97.4, 99.6)
chloroquine/ プログアニル	506	12	5	58.3 (27.7, 84.8)	99.0 (97.7, 99.7)

注1) マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した蚊に刺された可能性を示す

注2) 最小有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スポロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]

注3) 最大有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている例数)]

【薬効薬理】

1. 作用機序

アトバコンの作用機序はマラリア原虫ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅲ(チトクロームbc₁、complexⅢ)の選択的阻害であり、熱帯熱マラリア原虫から分離したミトコンドリアのチトクロームcレダクターゼ活性を約1nMのEC₅₀で阻害した⁹⁾。この阻害作用を介してミトコンドリア電子伝達系とリンクしたジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼを阻害し、ピリミジンのde novo合成を阻害することにより抗マラリア原虫活性を示す¹⁰⁾。プログアニルの作用機序はジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)阻害であり、活性代謝物であるcycloguanilは0.78nMのK_iで阻害作用を示した¹¹⁾。プログアニルはDHFR阻害作用によりdTMP合成などに必要な補酵素であるテトラヒドロ葉酸の産生を低下させ、DNA合成を阻害することで抗マラリア原虫活性を示す。このように、本剤は2種類の異なる作用機序に基づき抗マラリア原虫活性を示す。

2. 抗マラリア原虫活性

アトバコン及びcycloguanilはマラリア患者の血液から分離された熱帯熱マラリア原虫株に対して、*in vitro*でそれぞれ約1~2^{12,13)}及び約18~36nM¹⁴⁾のIC₅₀で抗マラリア原虫活性を示した。種々の薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫株に対するアトバコン及びプログアニルの*in vitro*での抗マラリア原虫活性は、併用により相乗的に増大した¹⁵⁾。

3. 薬剤耐性

本剤の治療後にマラリアが再燃した2名の患者から本剤に対する耐性熱帯熱マラリア原虫株が分離されており^{16,17)}、いずれの原虫株もチトクロームb遺伝子にアトバコン耐性変異(Y268N及びY268S)が検出され、1株ではさらにcycloguanil耐性のDHFR遺伝子変異も検出された。

アトバコンの単独治療後の再燃患者からアトバコンに対する感受性が顕著に低下し、チトクロームb遺伝子のアトバコン結合領域に単一の変異(Y268S)を持つアトバコン耐性熱帯熱マラリア原虫株が検出された^{18,19)}。プログアニルに関しては、DHFR遺伝子にcycloguanil耐性の遺伝子変異を持つ臨床分離熱帯熱マラリア原虫株が増加しており、S108Nの単一変異を持つ株は中等度耐性を示し、その変異にN51I、C59R又はI164Lの変異が1種類以上加わると高度耐性の傾向を示した^{20,21)}。

【有効成分に関する理化学的見聞】

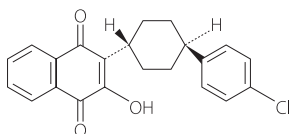
一般名：アトバコン (Atovaquone)

化学名：2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl) cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone

分子式：C₂₂H₁₉ClO₃

分子量：366.84

構造式：



性状：本品は黄色の粉末である。

融点：221°C

分配係数(logP)：5.3(1-オクタノール/水系)

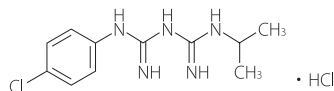
一般名：プログアニル塩酸塩 (Proguanil Hydrochloride)

化学名：1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl) biguanide monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₆ClN₅・HCl

分子量：290.19

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

融点：250~255°C

分配係数(logP)：2.5(1-オクタノール/水系)

【包装】

マラロン配合錠：20錠(10錠×2)PTP

【保険給付上の注意】

本剤を予防目的で使用した場合、保険給付されません。

【主要文献】

- 1) Wattanagoon Y, et al. : Br J Clin Pharmacol, **24**, 775-780 (1987)
- 2) Maegraith BG, et al. : Am Trop Med Parasitol, **40**, 493-506 (1946)
- 3) Patel SN, et al. : Expert Rev Anti Infect Ther, **3**(6), 849-861 (2005)
- 4) Rasmussen BB, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **54**, 735-740 (1998)
- 5) Thapar MM, et al. : Eur J Clin Pharmacol, **58**, 19-27 (2002)
- 6) Edstein MD, et al. : Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, **90**, 418-421 (1996)
- 7) Edstein MD, et al. : Chemotherapy, **34**, 385-392 (1988)
- 8) Boggild AK, et al. : Am J Trop Med Hyg, **76**, 208-223 (2007)
- 9) Fry M, et al. : Biochem Pharmacol, **43**, 1545-1553 (1992)
- 10) Painter HJ, et al. : Nature, **446**, 88-91 (2007)
- 11) Ferone R, et al. : In : Peters W, Richards WHG, editor. Handbook of Experimental Pharmacology Vol.68/II Antimalarial Drugs II. Berlin Heidelberg New York Tokyo : Springer-Verlag, 207-221 (1984)
- 12) Gay F, et al. : Am J Trop Med Hyg, **56**, 315-317 (1997)
- 13) Basco LK, et al. : Am J Trop Med Hyg, **53**, 388-391 (1995)
- 14) Watkins WM, et al. : Ann Trop Med Parasitol, **78**, 273-278 (1984)
- 15) Canfield CJ, et al. : Exp Parasitol, **80**, 373-381 (1995)
- 16) Fivelman QL, et al. : Malaria Journal, **1**, 1-4 (2002)
- 17) Schwartz E, et al. : Clin Infect Dis, **37**, 450-451 (2003)
- 18) Looareesuwan S, et al. : Am J Trop Med Hyg, **54**, 62-66 (1996)
- 19) Korsinczyk M, et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 2100-2108 (2000)
- 20) Basco LK, et al. : Mol Biochem Parasitol, **69**, 135-138 (1995)
- 21) Sirawaraporn W, et al. : Prot Natl Acad Sci USA, **94**, 1124-1129 (1997)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://jp.gsk.com/>