－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

用法・用量、使用上の注意改訂のお知らせ

2016 年 4 月

グラクソ・スミスクライン株式会社

抗マラリア剤

マラロン®配合錠
マラロン®小児用配合錠

（一般名：アトバコン・プログアニル塩酸塩）

謹啓　時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**マラロン®配合錠**、**マラロン®小児用配合錠**　の**【用法・用量】**、**【使用上の注意】**を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

項　目	内　容
用法・用量［一部改訂］	海外臨床試験成績に基づき、体重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対する用法・用量の追加承認を取得しました。
用法・用量に関連する使用上の注意［一部改訂］	小児用配合錠の追加承認に伴い、投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を組み合わせて投与することを追記しました。
副作用［一部改訂］	小児の用法・用量追加に伴い、小児等に関する臨床試験の情報を記載、更新しました。また、マラロン配合錠で実施した国内使用成績調査の情報を記載しました。

■ここでお知らせした内容は弊社ホームページ（http://jp.gsk.com）でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 用法・用量

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
【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	**【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。

〈改訂理由〉

厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班から配合錠の開発要望が提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、開発要請がなされたことから、2012年12月に成人及び体重11kg以上の小児に対するマラリア治療と成人及び体重40kgを超える小児に対するマラリア予防の適応で承認され、2013年2月よりマラロン配合錠を販売しております。

マラロン配合錠の審査の過程で、PMDAより「WHO及び英国での勧告、本邦におけるマラリア予防ガイドラインにおいて、マラリア流行地域へ小児を帯同することは避けるべきと記載されているが、やむを得ない事情により小児を帯同させる可能性は完全には否定できないと考えること、海外では11kg未満の小児に対するマラリア治療及び小児に対するマラリア予防に対する承認が得られており、また小児用製剤が存在し、小児の用法・用量が設定されているにもかかわらず、本邦では小児に対する治療及び予防の選択肢がないことは公衆衛生上の観点から適切ではなく、小児用製剤の国内導入を速やかに行うべきであると考える。」との意見を受け、小児用製剤の開発について検討した結果、マラリア流行地域への小児帯同は現実的に行われていること、マラロン配合錠が適応を有していない低体重の小児に対して国内ではマラリア治療薬・予防薬ともに承認されていないこと、更に極めて少数例ではあるが低体重の小

児マラリア感染例が報告されていることから、小児用製剤の開発に着手しました。海外臨床試験成績において、マラロン小児用配合錠の体重11kg未満の小児に対するマラリアの治療効果及び体重11kg以上40kg以下の健康小児に対するマラリアの予防効果が既承認のマラロン配合錠と同様であることが示されたことから、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申請及び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申請を行い、承認を取得しました。

(2)用法・用量に関連する使用上の注意

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
用法・用量に関連する使用上の注意 (1)投与量に応じて錠数が最も少なくなる製剤を選択すること。 (2)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。 (3)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）。	**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）。

〈改訂理由〉

小児用の製剤として、1錠中にアトバコン62.5mg/プログアニル25mgを含有する剤形が新たに承認されました。つきましては1回あたりの投与量に応じて下記のとおり錠数が最も少なくなる製剤の組み合わせを投与することを追記しました。

（参考）インタビューフォームの「Ⅴ．治療に関する項目」の「2．用法及び用量」の項に、1回あたりのマラロン配合錠並びにマラロン小児用配合錠の投与量を掲載しています（下記参照）。

【治療】

	体重	1回投与量		
		アトバコン/プログアニル塩酸塩として	マラロン配合錠	マラロン小児用配合錠
成人	－	1000mg/400mg	4錠	－
小児	5～8kg	125mg/50mg	－	2錠
	9～10kg	187.5mg/75mg	－	3錠
	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】

	体重	1回投与量		
		アトバコン/プログアニル塩酸塩として	マラロン配合錠	マラロン小児用配合錠
成人	－	250mg/100mg	1錠	－
小児	11～20kg	62.5mg/25mg	－	1錠
	21～30kg	125mg/50mg	－	2錠
	31～40kg	187.5mg/75mg	－	3錠
	>40kg	250mg/100mg	1錠	－

(3)副作用

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
【使用上の注意】 **4．副作用** 治療： マラリアの成人及び12歳以上の小児患者を対象	**【使用上の注意】** **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、

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
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。（承認時） 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。（承認時） マラリアの小児患者（体重 5kg 以上 11kg 未満）を対象とした海外臨床試験において、総症例 100 例中、11 例（11%）に副作用が報告されている。その内訳は、下痢 6 例（6%）、嘔吐 2 例（2%）、咳嗽、そう痒症、便秘各 1 例（1%）であった。（承認時） マラリア治療（成人及び 11kg 以上の小児）における国内使用成績調査において、7 例中 3 例（42.9%）に副作用が報告された。その内訳は、嘔吐 2 例（28.6%）、悪心、下痢、肝機能異常、蕁麻疹各 1 例（14.3%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。 予防： 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。（承認時） 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。（承認時） 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（平均投与期間 86 日間）において、総症例 165 例中、1 例（1%）に副作用として悪心 1 例（1%）が報告された。（承認時） 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。（承認時） 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。（承認時） 健康小児（3～16 歳）を対象としたマラリア予防	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。

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前

の海外臨床試験（平均投与期間 23 日間）において、総症例 110 例中、9 例（8%）に副作用が報告されている。その主なものは、下痢 4 例（4%）であった。（承認時）

マラリア予防（成人及び 40kg を超える小児）における国内使用成績調査において、339 例中 24 例（7.1%）に副作用が報告された。その主なものは、下痢 11 例（3.2%）、頭痛、腹部不快感各 3 例（0.9%）であった（第 4 回安全性定期報告時）。

(1) 重大な副作用

1）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.3%）**、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**（0.3%）：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

	1～5%未満	1%未満	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		頭痛、浮動性めまい	幻覚、不眠症
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐、口内炎	胃障害、口腔内潰瘍形成
皮膚		発疹、蕁麻疹	脱毛
その他		発熱	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、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。

(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。

〈改訂理由〉

この度承認された小児の用法・用量に関する有効性及び安全性を評価した海外臨床試験成績での副作用発現状況の概要を追記しました。また、2012年12月に承認されましたマラロン配合錠で実施した国内使用成績調査の情報を追記しました。各海外臨床試験のうち、副作用発現状況の概要の項にすべての副作用を列挙していない、健康小児（3〜16歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験並びにマラリア予防を目的とした国内使用成績調査の副作用発現状況については、以下に一覧を掲載しておりますのでご参照ください。

マラリア流行地域への渡航健康小児（3〜16 歳）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	110 例
副作用発現例数（発現率）	9 例（8%）

副作用の種類	件数（%）
代謝および栄養障害	
食欲減退	1（＜1）
精神障害	
異常な夢	2（2）
神経系障害	
嗜眠	2（2）
頭痛	1（＜1）
胃腸障害	
下痢	4（4）
口腔内潰瘍形成	2（2）
腹痛	2（2）
嘔吐	2（2）
悪心	1（＜1）

副作用の種類	件数（%）
皮膚および皮下組織障害	
そう痒	1（＜1）
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	1（＜1）

MedDRA Ver 14.0

熱帯熱マラリア感染の危険がある健康小児（4〜16 歳）を対象としたマラリア予防試験

安全性評価対象例数	165 例
副作用発現例数（発現率）	1 例（＜1%）

副作用の種類	件数（%）
胃腸障害	
悪心	1（＜1）

MedDRA Ver 14.0

(4)「用法・用量」、「使用上の注意」以外の添付文書改訂箇所

海外で実施しました臨床試験成績を**【臨床成績】**の項に追加しました。また、**【組成・性状】**、**【薬物動態】**、**【承認条件】**、**【包装】**、**【主要文献】**の項を改訂しておりますので、詳細は改訂添付文書全文をご覧ください。

3. 改訂添付文書使用時期

マラロン®配合錠	2016年4月以降生産分より使用予定

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 GSKビル
http://jp.gsk.com

MLRXR0052 -D1603N
作成年月2016年4月