

【原著・基礎】

日本人健康成人における atovaquone 内用懸濁液および
atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠の薬物動態の検討井野比呂子¹⁾・高橋 直樹¹⁾・土井 洋平¹⁾・橋本 浩史²⁾・平岡 敏靖¹⁾¹⁾ グラクソ・スミスクライン株式会社医薬品開発部門*²⁾ 同 バイオメディカルデータサイエンス部

(平成 25 年 2 月 19 日受付・平成 25 年 5 月 17 日受理)

日本人における atovaquone 内用懸濁液および atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠投与時の薬物動態の検討を目的として、被験者 30 例を各群 10 例に分け、atovaquone 内用懸濁液投与群では atovaquone として 750 mg または 1,500 mg を、atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠投与群では atovaquone として 1,000 mg および proguanil 塩酸塩として 400 mg を食後単回経口投与した。経時的に atovaquone, proguanil および proguanil の代謝物である cycloguanil の血漿中濃度を測定した。また、配合錠投与群では、被験者の CYP2C19 遺伝子型ごとの薬物動態もあわせて検討した。

Atovaquone 750 mg または 1,500 mg を食後単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後 4 時間にそれぞれ C_{max} 14.0 および 15.7 μg/mL に達した。AUC_t は、それぞれ 901.4 および 1,076.9 μg・hr/mL と、曝露量に用量比例性は認められなかった。T_{1/2} は約 60~70 時間であり、消失は比較的緩やかであった。Atovaquone 1,000 mg および proguanil 塩酸塩 400 mg を配合錠として食後単回経口投与した時、atovaquone および proguanil はともに投与後 3 時間に C_{max} 7.3 μg/mL および 364.5 ng/mL に達した。また、Atovaquone は約 70 時間、proguanil は 18 時間の T_{1/2} で消失した。Cycloguanil は、投与 1 時間後から血漿中に検出され、C_{max} 86.0 ng/mL に達した後、18.6 時間の T_{1/2} で消失した。CYP2C19 の PM 型では、他の型に比べ proguanil の AUC_t が高く、cycloguanil の AUC_t は低い傾向を示した。有害事象としては、4 例に ALT および AST の増加、1 例に薬疹が認められたがいずれも軽度であった。

Atovaquone 内用懸濁液および atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠は、国内での使用経験はあるものの、これまでに日本人での薬物動態成績は得られておらず、本治験で得られた結果は本邦で両薬剤を使用するにあたり有用な情報を提供するものと考えられる。

Key words: atovaquone, proguanil HCl, pharmacokinetics

Atovaquone は、抗ニューモシスチス活性を有するユビキノロン類似体 (hydroxy-1,4-naphthoquinone) で (Fig. 1)、ミトコンドリア内膜蛋白質ユビキノンのチトクローム b (complex III の構成成分) への結合を阻害し、その結果として ATP レベルを顕著に低下させる¹⁾ ことにより抗 *Pneumocystis jirovecii* 活性を示すと考えられている。Atovaquone 内用懸濁液は、厚生労働省エイズ治療薬研究班により日和見感染として発症するニューモシスチス肺炎の治療研究²⁾ を目的に個人輸入され、国内医療機関で使用されてきたほか、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおいても個人輸入され、ニューモシスチス肺炎治療の選択肢の一つとして使用されてきたが、2012 年 1 月に本邦にて「ニューモシスチス肺炎の治療および発症抑制」の適応にて承認を取得している。

Proguanil 塩酸塩 (1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl) biguanide monohydrochloride) は、1940 年代からマラリア予

防に幅広く使用されており、安全性プロフィールが良好な抗マラリア薬の一つである (Fig. 2)。Proguanil の主な作用機序は、主要な代謝物である cycloguanil を介したマラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) の選択的阻害である³⁾。Proguanil 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。Atovaquone はマラリア原虫に対して選択的毒性を示すが、*in vitro* において proguanil 塩酸塩と併用することにより相乗効果を示すことが報告されている^{4,5)}。Atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠は、この両剤を配合した薬剤で、厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業として、日本人に対する使用実績が報告されており^{6,7)}、「マラリアの治療及び予防」の適応にて本邦では 2012 年 12 月に承認された。

Atovaquone 内用懸濁液および atovaquone/proguanil 塩

*東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

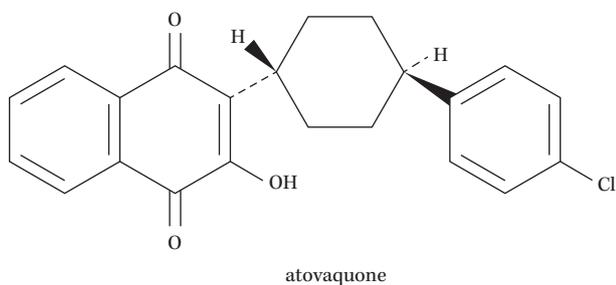


Fig. 1. Chemical structure of atovaquone.

酸塩配合錠とともに、医療上の必要性の高い未承認薬として、開発要請が厚生労働省よりなされ、日本人に対する使用実績と薬剤の重要性から、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく製造販売承認申請が行われたため、日本人における薬物動態に関する報告は未だない。

本研究は、日本人健康成人男性を対象に、atovaquone 内用懸濁液または atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠を単回経口投与した時の atovaquone, proguanil および代謝物 cycloguanil の薬物動態を検討することを目的とした。また、proguanil 塩酸塩の代謝には CYP2C19 の関与が報告されており⁸⁾、CYP2C19 の PM (代謝能欠損) 型の発現率は日本人などのアジア人では 18~23% と白人 (3~5%) よりも高いことが報告されていることより⁹⁾、本試験では atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠投与群で被験者背景として CYP2C19 の遺伝子型を検査し、proguanil の薬物動態に対する CYP2C19 の遺伝子型の検討もあわせて実施した。

本治験は、ヘルシンキ宣言(2008年)、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(厚生省令第28号)および ICH Good Clinical Practice を遵守して実施した。治験実施計画書とその改訂、同意説明文書、およびその他あらかじめ承認が必要とされる情報は、治験審査委員会の承認を得た。

I. 対象と方法

1. 治験実施施設

本治験は、(財)メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院にて、2012年4月から5月に実施した。

2. 対象

被験者は、20歳以上55歳以下の日本人健康成人男性とした。治験実施施設の責任医師および分担医師は、被験者が本治験に参加する前に、同意説明文書を用いて十分に説明した後、自由意思による本治験参加の同意を本人から文書で得た。その後、スクリーニング検査を実施し、試験参加に適切な被験者を選定した。

3. 治験薬、投与量および投与方法

治験薬は以下の2種類の薬剤を用いた。

- ・ Atovaquone 内用懸濁液：本剤1包中に atovaquone 750 mg を含有する。
- ・ Atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠：本剤1錠中に atovaquone 250 mg および proguanil 塩酸塩 100

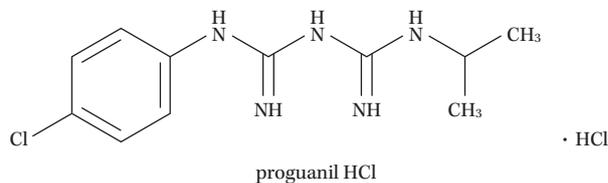


Fig. 2. Chemical structure of proguanil HCl.

mg を含有する。

被験者 30 例を無作為に 3 群 (各群 10 例) に分け、atovaquone 750 mg 投与群、atovaquone 1,500 mg 投与群および atovaquone 1,000 mg/proguanil 塩酸塩 400 mg 投与群とした (以降、それぞれ A750 群、A1500 群および A1000/P400 群と略す)。A750 群および A1500 群には atovaquone 内用懸濁液をそれぞれ 1 包または 2 包 (atovaquone として 750 mg または 1,500 mg) を投与した。A1000/P400 群には、atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠 4 錠 (atovaquone として 1,000 mg、proguanil 塩酸塩として 400 mg) を投与した。

いずれの投与も標準朝食 (610 kcal、脂質 23 g) 摂取後 30 分に 150 mL の水とともに単回経口投与した。

4. 評価項目および観察期間

1) 治験スケジュール

治験薬投与前日より被験者を入院させ、治験スケジュール (Table 1) に従い、検体採取、検査および安全性の確認を行った。投与後 8 日に安全性に問題がないことを確認して退院させ、投与後 15 日に事後検査を実施した。

2) 被験者の人口統計学的特性

治験薬投与前に性別、生年月日、体重、身長、既往歴、治験薬投与前の薬剤服用の有無、治験参加前 6 カ月以内の喫煙の有無に関する情報を収集した。A1000/P400 群では、治験薬投与後に CYP2C19 遺伝子型検査を行い、proguanil の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

3) 薬物濃度測定

Atovaquone, proguanil および cycloguanil の血漿中濃度測定のため、投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 時間、以降 336 時間まで計 17 時点の採血を行った。

血漿中薬物濃度は、株式会社島津テクノリサーチにて確立した方法により測定した。血漿中 atovaquone は、血漿 50 μ L にりん酸緩衝液およびアセトニトリル (内標準物質 (IS) 含む) を添加し除タンパク処理後、さらに抽出液をアセトニトリルで希釈し、液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて測定した。血漿中 proguanil および cycloguanil は、血漿 100 μ L にアセトニトリル (IS 含む) を添加し除タンパク処理後、LC-MS/MS により測定した。各化合物の定量範囲は、atovaquone 20 ng/mL~2,000 ng/mL、proguanil

Table 1. Study schedule

Days after administration	Screening	-1	1	2	3	4	6	8	10	15 (Follow Up)
Informed Consent	X									
Clinical tests & Questionnaire*	X									
Administration			X**							
Medical Exam.	X	X	X	X		X		X	X	X
Vital Signs	X		X	X		X		X		X
12-Lead ECG	X		X			X		X		X
Lab test	X		X			X		X		X
Adverse Event							X			
Blood Sample for PK			X	X	X	X	X	X	X	X
Blood Sample for CYP2C19 test***			X							

*: BMI/Medical History/Concomitant drugs/Drinking Status/Infection Test/Urinary Drug Test

** : Each Investigational product was administered 30 minutes after meal

*** : Atovaquone/proguanil HCl Combination Tablet Group Only

および cycloguanil 0.5 ng/mL~100 ng/mL であり、測定法の精度は 12.7% 以内、真度は -14.8%~14.0% であった。

4) 安全性

以下の項目を実施した。

- ・診察：投与前，投与後 4，24 時間，以降 336 時間後まで 7 時点
- ・バイタルサイン（血圧・脈拍および体温）：投与前，投与後 4，24 時間，以降 336 時間後まで 6 時点
- ・12 誘導心電図：投与前，投与後 4，72，168 および 336 時間後の 5 時点
- ・臨床検査：投与前，投与後 72，168 および 336 時間後の 4 時点において，以下の項目を実施した。
血液学的検査：RBC, WBC, 血小板, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC, 白血球分画
血液生化学的検査：総蛋白, アルブミン, ALT, AST, ALP, LDH, γ -GTP, アミラーゼ, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, クレアチニン, CK, BUN, 尿酸, 総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, トリグリセリド, グルコース, Na, K, Ca, Cl, P
尿検査：pH, 比重, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 沈渣

有害事象は，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで，当該治験薬との因果関係の有無は問わないものと定義した。治験責任医師および治験分担任医師は，治験薬と各有害事象との臨床的な因果関係を「関連あり」および「関連なし」の 2 種類で判定した。有害事象は，治験薬投与開始時から追跡調査時点の 336 時間後まで収集した。

5. 統計解析

1) 薬物動態

Atovaquone, proguanil および cycloguanil の血漿中濃度について，採血時間ごとに要約統計量を算出した。血漿中薬物濃度-時間データから，WinNonlin (Ver. 6.3) を使用してモデルによらない方法で薬物動態パラメータ (C_{max} , T_{max} , AUC_t , AUC_{inf} および $T_{1/2}$) ならびにそれぞれの要約統計量を算出した。A1000/P400 群では，各被験者における CYP2C19 の遺伝子型に基づき，EM (迅速代謝) 型，IM (代謝能低下) 型および PM (代謝能欠損) 型にグループ分けし，遺伝子型グループごとに，proguanil および cycloguanil の薬物動態パラメータ (C_{max} , T_{max} , AUC_t , AUC_{inf} および $T_{1/2}$) の要約統計量を算出した。

2) 安全性

有害事象は MedDRA (ver 15.0) を用いて要約した。治験薬の投与日およびそれ以降に有害事象を発現した被験者数とその割合を投与群ごとに要約した。臨床検査値，バイタルサインおよび心電図パラメータについては，投与群ごとの要約統計量およびベースラインからの変化量を集計した。12 誘導心電図で認められた所見については，投与群ごとに要約した。

II. 結 果

1. 被験者背景

A750 群，A1500 群ならびに A1000/P400 群各 10 例，合計 30 例の日本人健康成人男性を組み入れた。被験者の年齢は，A750 群，A1500 群および，A1000/P400 群においてそれぞれ 28.1 ± 6.30 歳 (平均値 \pm 標準偏差，以下同じ)， 29.5 ± 7.91 歳および 26.6 ± 4.95 歳，体重は， 61.8 ± 5.93 kg， 61.2 ± 7.41 kg および 63.8 ± 7.18 kg，BMI は， 21.2 ± 1.86 kg/m²， 20.9 ± 1.68 kg/m² および 21.5 ± 1.99 kg/m² であった。各群の人口統計学的特性に顕著な偏りは認めら

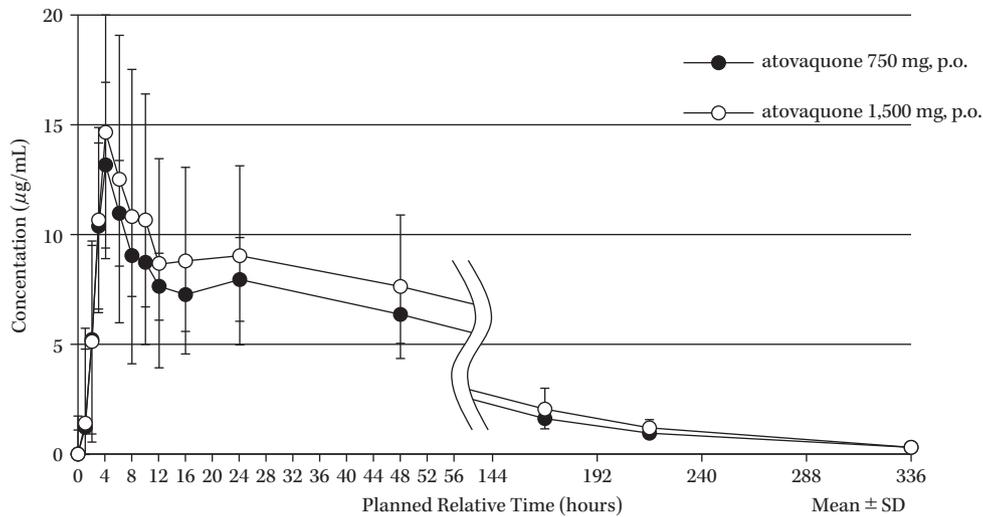


Fig. 3. Plasma concentration of atovaquone after administration of atovaquone oral suspension.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of atovaquone after administration of atovaquone oral suspension

	Dose (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _t (µg · hr/mL)	AUC _{inf} (µg · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
Atovaquone	750	14.0 (3.40)	4.0 (3-8)	901.4 (231.81)	934.4 (242.91)	70.2 (11.59)
	1,500	15.7 (5.38)	4.0 (3-10)	1,076.9 (609.19)	1,109.6 (646.69)	59.7 (14.06)

Mean (SD): C_{max}, AUC, T_{1/2}, Median (range), T_{max}

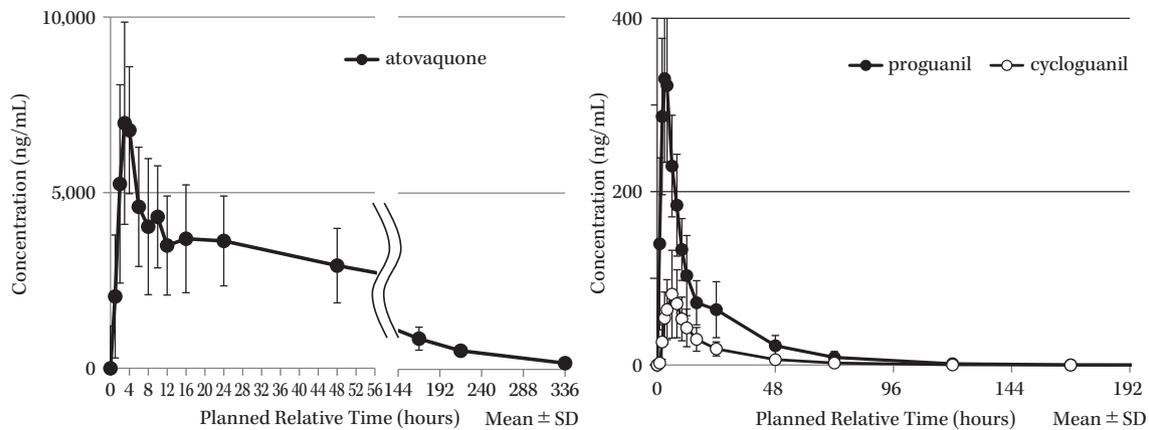


Fig. 4. Plasma concentration of atovaquone, proguanil and cycloguanil after administration of atovaquone/proguanil HCl combination Tablets.

れなかった。

A1000/P400 群の 10 例における, CYP2C19 の遺伝子型は, EM 型 4 例, IM 型 4 例および PM 型 2 例であった。

2. 薬物動態

1) Atovaquone 内用懸濁液投与後の atovaquone の薬物動態

Atovaquone 内用懸濁液投与後の血漿中 atovaquone

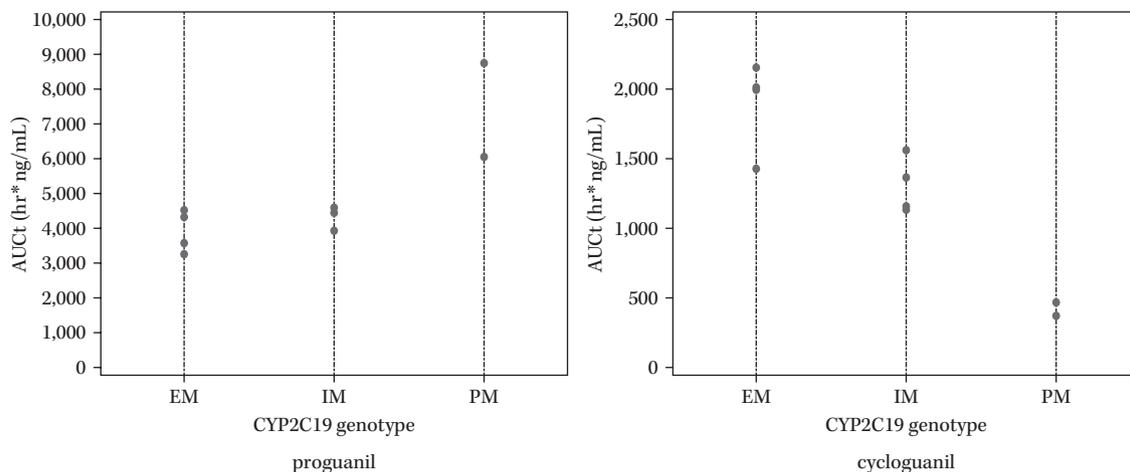
濃度の推移を Fig. 3 に, 薬物動態パラメータを Table 2 に示す。

Atovaquone 750 mg または 1,500 mg を内用懸濁液として食後単回経口投与した時の血漿中 atovaquone 濃度は, A750 群および A1500 群ともに投与後 4.0 時間に C_{max} 14.0 ± 3.40 µg/mL および 15.7 ± 5.38 µg/mL に達した。A750 群および A1500 群の AUC_t は, それぞれ

Table 3. Pharmacokinetic parameters of atovaquone, proguanil and cycloguanil after administration of atovaquone/proguanil HCl combination Tablets

	Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCt (ng · hr/mL)	AUCinf (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
Atovaquone	1,000	7,276.8 (2,870.56)	3.0 (2-4)	446,688.0 (191,698.43)	466,681.5 (200,609.37)	69.5 (19.56)
Proguanil	400	364.5 (93.06)	3.0 (2-6)	4,798.9 (1,575.12)	4,837.2 (1,573.81)	18.0 (3.43)
Cycloguanil	—	86.0 (52.10)	6.0 (4-8)	1,360.3 (610.88)	1,396.8 (603.69)	18.6 (4.78)

Mean (SD): Cmax, AUC, T_{1/2}, Median (range), Tmax



EM, Extensive Metabolizer; IM, Intermediate Metabolizer; PM, Poor Metabolizer

Fig. 5. Relationship between AUCt of proguanil or cycloguanil and CYP2C19 genotype.

901.4 ± 231.81 μg · hr/mL, 1,076.9 ± 609.19 μg · hr/mL であった。T_{1/2}はそれぞれ 70.2 ± 11.59 時間および 59.7 ± 14.06 時間と、比較的緩やかに消失し、336 時間までに、血漿中 atovaquone 濃度は Cmax の約 2.2~2.4% までに低下した。A750 群および A1500 群の曝露量は、投与量に比例した増加を示さなかった。

2) Atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠投与後の atovaquone および proguanil の薬物動態

Atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠投与後の血漿中 atovaquone 濃度、血漿中 proguanil 濃度、および proguanil の代謝物である血漿中 cycloguanil 濃度の推移を Fig. 4 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示す。

Atovaquone 1,000 mg を配合錠として食後単回経口投与した時の血漿中 atovaquone 濃度は、投与後 3.0 時間に Cmax 7.3 ± 2.87 μg/mL に達し、AUCt は、446.7 ± 191.70 μg · hr/mL であった。消失相の T_{1/2} は 69.5 ± 19.56 時間と、比較的緩やかに消失し、336 時間までに、血漿中 atovaquone 濃度は Cmax の 2.5% まで低下した。

Proguanil 塩酸塩 400 mg を配合錠として食後単回経口投与した時の血漿中 proguanil 濃度は、投与後 3.0 時間に Cmax 364.5 ± 93.06 ng/mL に達し、18.0 ± 3.43 時間の T_{1/2} で緩やかに消失し、投与後 168 時間に定量下限 (0.5

ng/mL) 未満となった。Proguanil とともに抗マalaria 活性を有する代謝物 cycloguanil は、proguanil 投与 1 時間後から血漿中に検出され、投与 6.0 時間に Cmax 86.0 ± 52.10 ng/mL に達し、18.6 ± 4.78 時間の T_{1/2} で緩やかに消失し、投与後 120 時間に定量下限 (0.5 ng/mL) 未満となった。Proguanil および cycloguanil の AUCt は、それぞれ 4,798.9 ± 1,575.12 ng · hr/mL, 1,360.3 ± 610.88 ng · hr/mL であった。

3) Genotype ごとの proguanil および cycloguanil の血漿中薬物濃度

CYP2C19 の遺伝子型ごとの proguanil および cycloguanil の AUCt を Fig. 5 に示す。また、遺伝子型ごとの proguanil および cycloguanil の薬物動態パラメータを Table 4 に示す。

各遺伝子型間の統計学的な比較は目的がなく、それを行える症例数を設定していないが、A1000/P400 群における proguanil 400 mg の食後単回経口投与時には、CYP2C19 の PM 型では、EM 型あるいは IM 型に比べ proguanil の AUCt が高く、cycloguanil の AUCt は低い傾向を示した。なお、Tmax について遺伝子多型の差はみられず、T_{1/2} は PM 型のほうが EM 型あるいは IM 型より約 6~10 時間長かった。

Table 4. Pharmacokinetic parameters of proguanil and cycloguanil by genotype of CYP2C19

	genotype	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCt (ng · hr/mL)	AUCinf (ng · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
Proguanil	EM	4	367.8 (94.99)	2.5 (2-4)	3,915.5 (601.95)	3,967.8 (603.61)	16.2 (2.44)
	IM	4	334.5 (93.39)	3.0 (2-6)	4,383.4 (309.39)	4,407.8 (314.15)	17.2 (2.05)
	PM	2	418.0 (123.82)	4.0 (4)	7,396.7 (1,909.41)	7,434.7 (1,910.04)	23.3 (1.98)
Cycloguanil	EM	4	135.6 (33.34)	6.0 (6-8)	1,892.5 (321.95)	1,919.8 (315.61)	16.4 (3.40)
	IM	4	71.9 (10.96)	5.0 (4-6)	1,299.1 (199.81)	1,342.3 (198.94)	16.9 (1.97)
	PM	2	15.0 (1.23)	6.0 (6)	418.2 (68.55)	460.1 (39.47)	26.5 (1.73)

Mean (SD): Cmax, AUC, T_{1/2}, Median (range), Tmax

EM, extensive metabolizer; IM, intermediate metabolizer; PM, poor metabolizer

3. 安全性

A750 群 10 例中 2 例, A1500 群 10 例中 2 例, A1000/P400 群 10 例中 1 例に有害事象が報告された。A750 群の 2 例, A1500 群の 1 例ならびに A1000/P400 群の 1 例に認められた有害事象は, ALT および AST の増加であった。これらはすべて軽度と判定され, 処置を要さず事後検査時には基準値範囲内に回復した。また A1500 群の 1 例に軽度の薬疹が認められ, 第 2 日夜から第 9 日朝までフェキシフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与が行われた。この薬疹は, 第 8 日に回復が確認された。A750 群の ALT および AST の増加 1 例を除き, 治験薬との因果関係はありと判断された。

その他の臨床検査値, バイタルサインならびに 12 誘導心電図について, 臨床問題となる可能性がある変動は認められなかった。

III. 考 察

Atovaquone 内用懸濁液を用いて atovaquone 750 mg および 1,500 mg を日本人健康成人男性に食後単回経口投与した時の atovaquone の曝露量 (Cmax および AUCt) は, 投与量に伴う増加がみられたが, 用量比例性は認められなかった。海外における atovaquone の薬物動態の検討においても, 750 mg を超える投与量では本治験同様に用量比例性は認められていない¹⁰⁾。

Atovaquone は脂溶性が高い薬剤であるため, 絶食下投与と比較して食後投与では, 曝露量が約 3 倍増加することが報告されている¹⁰⁾。本治験において認められた曝露量の非線形性は, 単に吸収飽和が原因と仮定するならば, Tmax の遅延が観察されるべきものと考えられるが, 両群の Tmax がほぼ同程度であることから, atovaquone の食事中脂質への移行が飽和したことに起因する可能性があると考えられた。また, 投与後 24 時間に一過性の血漿中 atovaquone 濃度の上昇を認め, 腸肝循環の存在も示唆された。

外国人に atovaquone 750 mg を食後単回経口投与した時の曝露量は, 健康成人で $11.6 \pm 3.00 \mu\text{g/mL}$ および成人 HIV 患者で $11.5 \pm 2.76 \mu\text{g/mL}$, AUCinf はそれぞれ $800.6 \pm 319.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, $639.0 \pm 227.53 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった¹⁰⁾。本試験における Cmax および AUCinf はそれぞれ $14.0 \pm 3.40 \mu\text{g/mL}$ および $934.4 \pm 242.91 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり, atovaquone 内用懸濁液の日本人における薬物動態について, 海外における既知の知見と同様の結果が得られた。

外国人における本配合剤の食後経口投与時の atovaquone の薬物動態¹¹⁾は, 1 日 1 回 3 日間投与で行われ, 第 1 日の薬物動態の検討はなされていないものの, atovaquone の反復投与時の蓄積性を考慮すると, 日本人と外国人との間に顕著な差はないものと推察される。また, 本配合剤投与後の atovaquone は約 3 時間で最高血漿中濃度に到達し, 約 70 時間の T_{1/2} で消失した。これらの結果は過去に海外で行われた臨床試験成績と類似していた。Proguanil および cycloguanil の薬物動態についても atovaquone 同様, 過去に海外で行われた臨床試験成績^{12,13)}とおおむね類似した結果が得られた。

Atovaquone は, ほとんど代謝をうけない一方, proguanil は主に CYP2C19 を介した代謝の関与が報告されている。日本人などのアジア人では CYP2C19 の PM の割合が白人と比較して高いことから A1000/P400 群の被験者の CYP2C19 の遺伝子多型情報を収集し, proguanil および cycloguanil の薬物動態の検討を行った。PM の被験者では EM あるいは IM の被験者よりも proguanil の曝露量が大きく, cycloguanil の曝露量が小さい傾向がみられ, これまでの報告¹⁴⁾とも類似していた。In vitro 試験において, CYP2C19 の遺伝子多型は proguanil と atovaquone の併用投与により抗マラリア活性に影響を及ぼさないことが確認されていること¹⁵⁾, また過去の海外試験成績を用いた母集団薬物動態解析¹⁶⁾

において proguanil の代謝能の違いが治療上の影響因子とはなりにくいという結果が得られていることから、CYP2C19 の遺伝子多型により proguanil 代謝能の違いが認められるものの、マラリアの予防および治療に影響を及ぼす可能性は少ないものと考えられる。

本治験において認められた肝酵素上昇ならびに薬疹は、すべて軽度であり、海外臨床試験においても報告されているものであった^{10,17)}。しかし、両剤ともに重大な副作用として重度の肝障害ならびに皮膚粘膜眼症候群、多型紅斑が報告されていることから、臨床使用時には必要に応じ肝機能検査を実施する等の注意ならびに薬剤アレルギーに関する十分な観察が必要である。その他の安全性評価項目には臨床上意味のある変動はみられず、対象被験者において両剤とも忍容性は概ね良好と考えられる。

以上の結果より、日本人健康男性を対象に、atovaquone 内用懸濁液または atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠を投与した時の atovaquone, proguanil および代謝物 cycloguanil の薬物動態は、海外の成績と類似する結果であり、良好な忍容性が確認された。atovaquone 内用懸濁液および atovaquone/proguanil 塩酸塩配合錠は、国内での使用経験はあるものの、これまでに日本人での薬物動態成績は得られておらず、本治験で得られた結果は本邦で両薬剤を使用するにあたり有用な情報を提供するものと考えられる。

謝 辞

本試験の実施に際し、治験実施施設の責任医師として多大な御尽力をいただきました、(財)メディポリス医学研究財団 シーピーシー治験病院 深瀬広幸先生および病院職員の皆様方に深謝いたします。また、本論文の作成にあたり協力いただいた株式会社 ACRONET に感謝いたします。

利益相反自己申告：著者はグラクソ・スミスクライン株式会社の社員である。

文 献

- 1) Cushion M T, Collins M, Hazra B, Kaneshiro E S: Effects of atovaquone and diospyrin-based drugs on the cellular ATP of *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 713-9
- 2) 石田 一：アトバコン（サムチレール[®]内用懸濁液 15%）について。ちば県薬誌 2012; 58: 510-3
- 3) Feron R: Dihydrofolate reductase inhibitors. In Peters W, Richards W H G (eds), *Handbook of experimental pharmacology*, Vol.68/II Antimalarial Drugs, Springer-Verlag, New York, 1984; 207-21

- 4) Srivastava I K, Vaidya A B: A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1334-9
- 5) Canfield C J, Pudney M, Gutteridge W E: Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Exp Parasitol* 1995; 80: 373-81
- 6) 木村幹男：国内未承認薬の有効性と安全性。厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）分担研究報告書，2011
- 7) 木村幹男，三浦聡之：熱帯病治療薬研究班（略称）におけるアトバコン/プログアニル合剤の使用経験。感染症学雑誌 2012; 86: 230
- 8) Rasmussen B B, Nielsen T L, Brøsen K: Fluvoxamine inhibits the CYP2C19-catalysed metabolism of proguanil *in vitro*. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 735-40
- 9) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6
- 10) 医薬品インタビューフォーム サムチレール[®]内用懸濁液 15%，2012 年 4 月改訂（第 2 版），グラクソ・スミスクライン
- 11) Gillotin C, Mamet J P, Veronese L: Lack of a pharmacokinetic interaction between atovaquone and proguanil. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 311-5
- 12) Wattanagoon Y, Taylor R B, Moody R R, Ochekepe N A, Looareesuwan S, White N J: Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 775-80
- 13) Maegraith B G, Tottey M M, Adams A R D, Andrews W H H, KING J D: The absorption and excretion of paludrine in the human subject. *Ann Trop Med Parasitol* 1946; 40: 493-506
- 14) Thapar M M, Ashton M, Lindgardh N, Bergqvist Y, Nivelius S, Johansson I, et al: Time-dependent pharmacokinetics and drug metabolism of atovaquone plus proguanil (Malarone) when taken as chemoprophylaxis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 19-27
- 15) Edstein M D, Yeo A E T, Kyle D E, Looareesuwan S, Wilairatana P, Rieckmann K H: Proguanil polymorphism does not affect the antimalarial activity of proguanil combined with atovaquone *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 418-21
- 16) Hussein Z, Eaves C J, Hutchinson D B, Canfield C J: Population pharmacokinetics of proguanil in patients with acute *P. falciparum* malaria after combined therapy with atovaquone. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 589-97
- 17) マラロン[®]配合錠 添付文書，2012 年 12 月（第 1 版），グラクソ・スミスクライン

Pharmacokinetics of atovaquone suspension and atovaquone/proguanil combination tablet in healthy Japanese subjects

Hiroko Ino¹⁾, Naoki Takahashi¹⁾, Yohei Doi¹⁾,
Hirofumi Hashimoto²⁾ and Toshiyasu Hiramasa¹⁾

¹⁾ Medicines Department, GlaxoSmithKline K.K., 4-6-15 Sendagaya, Shibuya-ku, Tokyo

²⁾ Biomedical Data Sciences Department, GlaxoSmithKline K.K.

The pharmacokinetic profiles of atovaquone and proguanil were assessed in healthy Japanese volunteers when administered as atovaquone oral suspension or atovaquone/proguanil HCl combination tablets. The combination tablet of atovaquone 1,000 mg and proguanil HCl 400 mg or oral suspensions of atovaquone 750 or 1,500 mg were administered to one of three groups (10 volunteers per group) after a meal. The time courses of plasma concentrations of atovaquone, proguanil and cycloguanil (metabolite of proguanil) were determined.

In the atovaquone/proguanil combination tablet group, the pharmacokinetic profiles according to subject CYP2C19 genotype were also investigated.

The postprandial C_{max} of atovaquone reached 14.0 and 15.7 μg/mL for 750 and 1,500 mg single oral administration respectively, at 4 hours after administration. The AUC_t of atovaquone in the 750 mg and 1,500 mg groups were 901.4 and 1,076.9 μg · hr/mL, respectively. Dose proportional exposure between atovaquone 750 mg and 1,500 mg was not observed. The T_{1/2} of atovaquone was approximately 60–70 hours, indicating relatively slow excretion. When a single oral dose of the combination tablet containing atovaquone 1,000 mg and proguanil 400 mg was administered postprandially, the plasma concentration of atovaquone and proguanil reached C_{max} of 7.3 μg/mL and 364.5 ng/mL at 3 hours after administration and its T_{1/2} were approximately 70 and 18 hours, respectively. Cycloguanil was quantifiable in plasma at 1 hour after administration, and was excreted with the T_{1/2} of 18.6 hours after reaching a C_{max} of 86.0 ng/mL. In subjects with the PM type of CYP2C19, the AUC_t of proguanil tended to be higher and the AUC_t of cycloguanil tended to be lower than in subjects with other types of CYP2C19. Elevated ALT/AST in 4 subjects and drug eruption in 1 subject were reported during the study, all of which all events were mild in intensity.

This is the first report of the pharmacokinetics of atovaquone oral suspension and atovaquone/proguanil HCl combination tablets in a Japanese population, although the two medicines have been used in some patients in Japan. Confirmed pharmacokinetics of ATQ/PRG in a Japanese population will be valuable when administering ATQ/PRG to Japanese patients.