

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

|          |                                  |  |
|----------|----------------------------------|--|
| 会社名      | ノバルティス (Novartis) 社              |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号                             |  |
|          | 成分名<br>(一般名)                     | Artemether・Lumefantrine<br>(アーテメター・ルメファントリン合剤)   |
|          | 販売名                              | Riamet Tablet (英、独、仏、豪)<br>Coartem Tablet (米)  |
| 要望内容     | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの<br><br><input type="checkbox"/> 適応外薬<br><br><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの |
|          | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)   | マラリア<br>特に薬剤耐性熱帯熱マラリアで合併症がない場合の治療  |
|          | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)   | 通常、小児には体重に応じて1錠～4錠を0、8、24、36、48、60時間(3日間)に食後経口投与する。<br>体重別の投与量は、下記のとおりである。<br>5～14 kg 1錠<br>15～24 kg 2錠<br>25～34 kg 3錠<br>>34 kg 4錠  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>備 考<br/>(該当する場合は<br/>チェックする。)</p>  | <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br/>(特記事項等)</p> |
| <p>希少疾病<br/>用医薬品<br/>の該当性<br/>(推定対<br/>象患者数、<br/>推定方法<br/>について<br/>も記載す<br/>る。)</p>                             | <p>約 2 人<br/>&lt;推定方法&gt;<br/>わが国では 2006 年から 2009 年までの 4 年間で 6 人の 0～9 歳マラ<br/>リア患者、3 人の 10～19 歳マラリア患者が報告されている。小児<br/>(15 歳まで) のマラリア患者は 2 名/年が推測される。熱帯熱マラ<br/>リアに限れば 1 人/年が推測される。</p>  |  |
| <p>現在の国<br/>内の開発<br/>状況</p>   | <p><input type="checkbox"/> 現在開発中   <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない   <input type="checkbox"/> 開発状況不明<br/>(特記事項等)</p>   |  |
| <p>「医療上<br/>の必要性<br/>に係る基<br/>準」への<br/>該当性<br/>(該当す<br/>るものに<br/>チェック<br/>し、分類<br/>した根拠<br/>について記<br/>載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>マラリアは熱帯・亜熱帯地域で感染する疾患のうち、最も重要な感<br/>染症の 1 つである。流行地では患者数、致死率ともに小児が成人を<br/>上回っている。特に熱帯熱マラリアは短期間で、脳マラリア、急性<br/>腎不全、肺水腫/ARDS などの状態に陥り (重症マラリア)、生命<br/>の危険が高い疾患である。マラリア (特に熱帯熱マラリア) に対し<br/>免疫がない日本人患者は、早期に適切な治療を受けなければ死亡す<br/>る可能性が高く、治療が遅れた場合や不適切な治療を受けた場合<br/>は、重篤な後遺症を残すこととなる。さらに、現在の日本国内で保<br/>険診療上承認されているマラリア薬に耐性あるいは低感性を示す<br/>熱帯熱マラリアの分布域が拡大している。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べ<br/>て明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療<br/><input checked="" type="checkbox"/> 環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考<br/>えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> |  |

|    |  |
|----|--|
|    | <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>現在、わが国でマラリア治療薬として保険収載されているものは、キニーネ（経口投与、販売名：塩酸キニーネ「ホエイ」）、メフロキン（経口投与、販売名：メファキン「エスエス」）、アトバコン/プログアニル合剤（経口投与、販売名：マラロン配合錠）の3種類である。重症マラリアでは点滴静注用キニーネの効果が期待できるが、上記の塩酸キニーネは経口薬であり、重症化が推測される患者には使用できない。メフロキンは他の薬剤に比べて精神神経症状や消化器症状等の副作用発現頻度が高く、さらにこれらに耐性を示すマラリアの分布域が拡大している。アトバコン/プログアニル合剤は2013年2月に日本国内で販売され、熱帯熱マラリアにも使用できるが既に耐性マラリアが出現している。アーテメター/ルメファントリンは2種類の薬剤の合剤で薬剤耐性を生じにくいことから、世界保健機関（WHO）は小児患者に対し、流行地における第一選択薬としている。欧米など先進国やマラリア流行地では本薬剤の導入が進み、小児マラリアであっても標準療法と考えられるようになってきている。欧米で出版され世界的に使用されている教科書にも熱帯熱マラリアに対し第一選択薬として記載されており、アジア諸国でも広く使用されている。わが国においても、アトバコン/プログアニル合剤やメフロキンの予防内服中にマラリアを発症した場合や多剤耐性マラリア原虫が常在するタイ国境地帯などで感染した場合などで本薬剤の有用性が期待できる。</p> |
| 備考 |  |

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |  |  |                                      |
|--|--|--|--------------------------------------|
| <p>欧米等6か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 |  |                                      |
|  | <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>  |  |                                      |
|  | <p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>  |  |                                      |
|  | <p>米国</p>  | <p>販売名（企業名）</p>  | <p>Coartem® Tablets (Novartis 社)</p> |
|  |  | <p>効能・効果</p>   | <p>合併症のない熱帯熱マラリア</p>                 |
|  | <p>用法・用量</p>   | <p>小児には、体重に応じて1回1~4錠を計6回投与する。2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。</p> |                                      |
|  | <p>備考</p>  |  |                                      |

|  |    |          |   |
|--|----|----------|---|
|  | 英国 | 販売名（企業名） | Riamet® 20/120mg tablets（Novartis 社）                      |
|  |    | 効能・効果    | 合併症のない熱帯熱マラリア   |
|  |    | 用法・用量    | 通常小児には、体重に応じて1回1～4錠を計6回投与する。2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。 |
|  |    | 備考       |   |
|  | 独国 | 販売名（企業名） | Riamet® 20/120mg tablets（Novartis 社）                      |
|  |    | 効能・効果    | 合併症のない熱帯熱マラリア   |
|  |    | 用法・用量    | 通常小児には、体重に応じて1回1～4錠を計6回投与する。2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。 |
|  |    | 備考       |   |
|  | 仏国 | 販売名（企業名） | RIAMET® 20/120mg（Novartis 社）                              |
|  |    | 効能・効果    | 合併症のない熱帯熱マラリア   |
|  |    | 用法・用量    | 通常小児には、体重に応じて1回1～4錠を計6回投与する。2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。 |
|  |    | 備考       |   |
|  | 加国 | 販売名（企業名） |   |
|  |    | 効能・効果    |   |
|  |    | 用法・用量    |   |
|  |    | 備考       |   |
|  | 豪州 | 販売名（企業名） | Riamet® 20/120mg tablets（Novartis 社）                      |
|  |    | 効能・効果    | 合併症のない熱帯熱マラリア   |
|  |    | 用法・用量    | 通常小児には、体重に応じて1回1～4錠を計6回投与する。2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。 |
|  |    | 備考       |   |

欧米等6か国での標準的使用状況  
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

| 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線） |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 米国                            | ガイドライン名                       |
|                               | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） |
|                               | 用法・用量<br>（または用法・              |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | 用量に関連のある記載箇所)                 |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 英国 | ガイドライン名                       |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 独国 | ガイドライン名                       |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 仏国 | ガイドライン名                       |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 加国 | ガイドライン名                       |  |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文           |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                   |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文           |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  |    |                               |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Bennett' s Principle and Practice of Infectious Diseases 7th edition

合併症のないマラリア：クロロキン耐性熱帯熱マラリアあるいはクロロキン耐性三日熱マラリアに対し、アーテメター/ルメファントリンをアーテメター/ルメファントリンを当初1回、その8時間後に1回、2日目と3日目にそれぞれ1日2回ずつ投与する。1回投与量は患児の体重5-14kgで1錠、15-24kgで2錠、25-34kgで3錠、35kg以上あるいは12歳以上で4錠とする。

2) Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition (Saunders, Elsevier)

クロロキン耐性で合併症のない熱帯熱マラリアに対し、体重に応じて初回投与後8時間と、それ以降1日2回、合計6回を3日間かけて投与する。

体重による錠数は以下の通り。

5kg以上15kg未満： 1回1錠、3日間で合計6錠

15kg以上25kg未満： 1回2錠、3日間で合計12錠

25kg以上35kg未満： 1回3錠、3日間で合計18錠

35kg以上： 1回4錠、3日間で合計24錠（成人と同量）

<日本における教科書等>

1) 小児感染症学改訂第2版（診断と治療社、2011年）

合併症のない熱帯熱マラリアに対し、5kg以上15kg未満の場合1回1錠、15kg以上25kg未満の場合1回2錠、25kg以上35kg未満の場合1回3錠、35kg以上の場合1回4錠を初回投与後8時間、24時間、36時間、48時間、60時間後に分けて、食事と共に3日間服用する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 妥当である。マラリア（特に熱帯熱マラリア）に対し、世界標準の治療が日本国内でも行うことが可能になる。

<要望用法・用量について>

1) 妥当である。添付文書に従っている。

<臨床的位置づけについて>

1) 既承認の抗マラリア薬2種と比較し、解熱時間および原虫消失時間が有意差をもって短いことが証明されていることから、原虫寄生率が比較的高い患者においても、優れた臨床効果が期待できる。

2) 既承認の抗マラリア薬（同上）に対し、耐性を示す熱帯熱マラリアの代替薬として優れた臨床効果が期待できる。

3) 本薬剤は予防的投薬としての適応はないが、簡易迅速診断キット（**Rapid Diagnostic Test; RDT**、国内未承認）との併用により、予防的投薬が困難な渡航者への緊急スタンバイ治療として選択することが可能となる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本国内ではマラリア患者数が少ないことから、臨床試験を実施することは困難である。熱帯病治療薬研究班の日本人における治療効果と安全性に関するデータを活用することが实际的である。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)