

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	64
	成分名 (一般名)	artemether/lumefantrine
	販売名	Coartem Tablet (米) Riamet Tablet (英, 独, 仏, 豪)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	マラリア 特に薬剤耐性熱帯性熱マラリアで合併症がない場合の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常体重の成人では4錠/回を0, 8, 24, 36, 48時間(3日間)に投与する。1回あたりの投与量は、体重が31~40kgの場合は3錠, 40kgを超える場合は4錠とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象)	約 <u>30-40</u> 人 <推定方法>	

患者数、推定方法についても記載する。)	マラリアは四類感染症であり、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出ることとなっている。国立感染症研究所感染症情報センターのマラリアの年別・原虫種別報告数によると、熱帯熱マラリアの2007年から2009年のマラリア報告数は52例、56例、56例と推移し、そのうち熱帯熱マラリアの報告数はそれぞれ23例、35例、37例であったと報告されている。 (http://idsc.nih.go.jp/disease/malaria/2010week38.html , 2014年3月6日アクセス)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない (<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)
「医療上の必要性に係る基	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 2013年のWHOの報告によると、2012年の1年間でマラリアは世界で約2億人が感染、約63万人が死亡し、死亡例の多くは小児が占めると報告されている (文献 ¹)。 マラリアには三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア、熱帯熱マラリアの4種類があるが、このなかでも特に熱帯熱マラリアは短期間で重症化や死亡に至る可能性があり、早期診断及び適切な治療が求められる。重症化したマラリアの合併症には脳症、腎症、肺水腫/ARDS (急性呼吸窮迫症候群)、出血傾向など

<p>準」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>があり、生命に重大な影響を及ぼす。また、薬剤耐性の問題も深刻となっ てきており、薬剤耐性マラリアに罹患した場合は適切な治療が行えず、重症化するリス クが上昇する (文献²)。</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 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 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 えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2014年1月時点で、国内でマラリア治療薬として承認・販売されているのは、 メフロキン塩酸塩錠、キニーネ塩酸塩水和物、及びアトバコン/プログアニル塩酸 塩配合錠の3種類のみである。メフロキンは時として精神神経系副作用により、 またキニーネはその特有の苦みによるコンプライアンスの低下や、効果の低下に より保険適用外である他剤(ドキシサイクリン、クリンダマイシン)との併用が 必要になるなど、治療に支障を来す場合がある。またいずれの薬剤も、一部地域 で耐性マラリアが確認されている。</p> <p>昨年本邦でも発売が開始されたアトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠は、耐性 マラリアの症例報告はあるもののその報告数は限られており、本邦においては熱 帯熱マラリア及び非熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として位置づけられてい る。</p> <p>一方、WHOのマラリア治療ガイドライン(文献³)では、マラリア流行地域にお ける合併症のない熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として artemisinin 誘導体を基 盤とした併用療法(Artemisinin-based combination therapies, ACT)が推奨されてい る。本剤(arthemether/lumefantrine)もこのACTsに分類され、すでに世界80カ国 以上で承認され、広く用いられている。本剤はチンハオスの抽出化合物である artemisininの誘導体とhalofantrine類似物質の配合剤であり、作用機序の異なる抗 マラリア薬を併用することで、治療効果の向上及び耐性株の出現抑制に加え、コ ンプライアンスの向上が期待される。</p> <p>本剤は国内で承認・販売されている薬剤と異なる作用機序の配合剤であること、 また合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象としたこれまでの海外臨床試験よ り、良好な忍容性及び薬剤耐性が認められた地域においても高い治癒率を示した こと等から、合併症のない熱帯熱マラリア治療に対する国内の新たな治療選択肢 として有用であると考えられる。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等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

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米国	販売名 (企業名)	Coartem Tablets (Novartis)
	効能・効果	<u>体重 5 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア</u> <u>Coartem Tablet は、クロロキン耐性が報告されている地域において、有効性が示されている。</u> <u>重症または合併症のある熱帯熱マラリアには対しては承認されていない。</u> <u>マラリア予防に対しては承認されていない。</u>
	用法・用量	<u>Coartem は食事と共に服用すること。急性マラリア患者では、しばしば食事をとれない場合がある。artemether 及び lumefantrine の吸収を増加させるため、食事がとれるようになり次第、通常の食事に戻すことが望ましい。</u> <u>本剤を飲みこむことが困難な子供や幼児では、投与直前に錠剤を粉砕し、清潔なコップに入れた少量の水 (スプーン 1, 2 杯) と共に投与してもよい。服用後のコップは水ですすぎ、投与してもよい。粉砕後、可能な限り飲食すること (e.g.牛乳, 乳児用調整乳, プディング菓子, スープ, 粥) 。</u> <u>本剤の投与後 1-2 時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。再服用後に再び嘔吐した場合は、別の抗マラリア治療を行うこと。</u> <u>成人 (16 歳以上) :</u> <u>体重 35kg 以上の成人では、計 6 回, 三日間投与する。</u>

		<p>一回 4錠を 0, 8 時間後, その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 24 錠)。 <u>体重 35kg 未満の場合は, 小児の用法を適用する。</u></p> <p>小児: 小児では, 以下のとおり計 6 回, 三日間投与する。 体重 5kg 以上 15 kg 未満: 一回 1錠を 0, 8 時間後, その後は一日二回 (朝と夕) 二日間投与する (計 6 錠)。 体重 15 kg 以上 25 kg 未満: 一回 2錠を 0, 8 時間後, その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 12 錠)。 体重 25 kg 以上 35 kg 未満: 一回 3錠を 0, 8 時間後, その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 18 錠)。 体重 35 kg 以上: 一回 4錠を 0, 8 時間後, その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 24 錠)。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Riamet 20 mg/120 mg tablets (Novartis)
	効能・効果	<p><u>合併症のない急性熱帯熱マラリア</u> <u>(体重 5 kg 以上の幼児, 小児及び成人)</u> <u>抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</u></p>
	用法・用量	<p><u>経口投与。吸収を増加させるため, Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが, 曝露量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は, 再投与すること。</u></p> <p>小さい子供や幼児では, 本剤を粉砕して投与してもよい。</p> <p><u>体重 35kg 以上の小児及び成人:</u> <u>12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では, 一回 4錠を 6 回投与, 計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。</u></p>

			<p>一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児及び幼児： 体重に応じて、一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</p> <p>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Riamet® 20 mg/120 mg Tabletten (Novartis)
		効能・効果	<p>合併症のない急性熱帯熱マラリア (体重 5 kg 以上の幼児, 小児及び成人) 抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</p>
		用法・用量	<p>経口投与。吸収を増加させるため、Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが、曝露量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は、再投与すること。</p> <p>小さい子供や幼児では、本剤を粉砕して投与してもよい。</p> <p>体重 35kg 以上の小児及び成人： 12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では、一回 4 錠を 6 回投与、計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。 一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児及び幼児： 体重に応じて、一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</p> <p>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p>

			<p>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p>
		備考	
仏国	販売名（企業名）	RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé (Novartis)	
	効能・効果	<p><u>合併症のない急性熱帯熱マラリア</u></p> <p><u>（体重 5 kg 以上の幼児，小児及び成人）</u></p> <p><u>抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</u></p>	
	用法・用量	<p><u>経口投与。吸収を増加させるため，Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが，全身曝露量が低下する可能性がある。</u></p> <p><u>本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は，再投与すること。</u></p> <p>小さい子供や幼児では，本剤を粉砕して投与してもよい。</p> <p><u>体重 35kg 以上の小児及び成人：</u></p> <p><u>12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では，一回 4 錠を 6 回投与，計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。</u></p> <p><u>一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の幼児及び小児： 体重に応じて，一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</p> <p>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p> <p>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</p>	
	備考		
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Riamet® tablets (20 mg/120 mg) (Novartis)
		効能・効果	熱帯熱マラリア原虫によって引き起こされる合併症のない急性熱帯熱マラリア <u>（体重 5 kg 以上の幼児，小児及び成人）</u>
		用法・用量	体重 35kg 以上又は 12 歳超の小児及び成人： <u>一回 4 錠を 6 回（計 24 錠），60 時間で投与する。</u> <u>0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>可能であれば，食後すぐに投与するのが望ましい。</u> 急性マラリア患者では，しばしば食事をとれない場合がある。 <u>artemether 及び lumefantrine の吸収を増加させるため，食事がとれるようになり次第，通常の食事に戻すことが望ましい。</u> 本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は，再投与すること。 <u>錠剤はそのまま経口投与する。液体と共に服用してもよい。</u>
	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。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （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 （または効能・ 効果に関連のあ		

		る記載箇所)	
		用法・用量 (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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (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 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (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	

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>

海外における臨床試験等

合併症のない熱帯熱マラリア成人患者に対する本剤の有効性及び安全性が評価された無作為化試験につき、PubMedを用いて、下記の検索語の掛け合わせにより文献検索したところ、47報の文献が該当した（2014年2月28日時点）。

"Randomized Controlled Trial"[pt]

Uncomplicated

"Malaria, Falciparum/drug therapy"[MAJR]

Artemether

Lumefantrine

Adult

English[lang]

このうち、成人のみを対象とし、本剤の有効性及び安全性が評価された試験（特殊な集

団を対象とした試験を除く)で、かつ用法として3日間投与(6-dose regimen)を用いた試験2報(文献^{4,5})について記載した。

次いで、参考情報として、青年及び成人を対象とする無作為化試験を抽出するため、上記に以下の検索語を掛け合わせた。

NOT ("Infant"[MeSH Terms] or "Child, preschool"[MeSH Terms] or "Child"[MeSH Terms])

検索の結果、16報が抽出され、この中から、成人の検討と同様に、本剤の有効性及び安全性が評価された試験(特殊な集団を対象とした試験を除く)で、かつ用法として3日間投与(6-dose regimen)を用い、さらに本剤群の症例数が100例以上であった試験1報(文献⁶)を抽出し、記載した(上記2報を除く)。

日本における臨床試験

医学中央雑誌 Web を使用し、以下の検索式により、合併症のない熱帯熱マラリアに対する本剤の無作為化臨床試験について検索したが、抽出されなかった(検索式1及び2, 2014年2月7日時点)。そのため、無作為化試験ではないものの、検索式3及び4により抽出された4報(文献⁷⁻¹⁰)の要旨を記載した。

検索式1:(アーテメター/TA) and (ルメファントリン/TA) and (ランダム化比較試験 /AL)

検索式2:(artemether /TA) and (lumefantrine /TA) and (ランダム化比較試験 /AL)

検索式3:(アーテメター/TA) and (ルメファントリン/TA)

検索式4:(artemether /TA) and (lumefantrine /TA)

<海外における臨床試験等>

【成人を対象とした試験】

(1) Comparative evaluation of efficacy and safety of artesunate-lumefantrine vs. artemether-lumefantrine fixed-dose combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. (Trop Med Int Health. 2013; 18(5):578-87) (文献⁴)

合併症のない熱帯熱マラリア成人患者を対象に、artesunate/lumefantrine 配合剤(AS/LF)の有効性及び安全性を本剤と比較した無作為化二重盲検比較試験(実施国:インド)。

成人患者(18-65歳, 体重40kg超)を, ブロック無作為化によりAS/LF群と本剤群に割り付けた。本剤群ではartemether 80 mg 及びlumefantrine 480 mg を配合錠にて, 初回(0時間)及び初回投与後8, 24, 36, 48, 60時間の計6回, 高脂肪食と共に経口投与した。両群とも, 投与開始後Day 28まで追跡した。無作為化症例数はそれぞれ80例, 78例であり, うち71例, 73例が試験を完了した。AS/LF群及び本剤群での平均体重は, それぞれ57.9 kg, 58.08 kgであった。

48時間以内に, AS/LF群の94.8%(73例), 本剤群の94.7%(71例)で原虫消失がみられ, 両群間で原虫消失時間に差はなかった[それぞれ25.40±14.82時間(平均±標準偏差), 24±13.32時間](p=0.542)。また, すべての患者でDay 7までにガメトサイトの消失がみられ, この状態はDay 28まで維持された。24時間内に解熱がみられた症例の割合は, AS/LF群で84.4%(65例), 本剤群で74.7%(56例)であり, すべての患者で48時間内に発熱

が消失した。発熱消失時間は、それぞれ 17.38±12.33 時間, 17.2±12.01 時間であった (p=0.929)。本剤群で、early treatment failure (WHO 基準) に該当する例が 1 例あった。ヘモグロビンとヘマトクリットの改善は両群で同程度であった。AS/LF 群では、ベースライン時に貧血症 (ヘモグロビン < 11 g/dl) であった 25 例が 28 日目には 7 例まで、本剤群では 14 例が 4 例まで改善した。重篤な有害事象の発現はなく、両群ともに良好な忍容性を示した。

(2) Artesunate + amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Colombian Pacific region: a noninferiority trial. (Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45(6):732-8) (文献⁵)

合併症のない熱帯熱マラリア成人患者を対象に、artesunate/amodiaquine 配合剤 (AS/AQ) の有効性及び安全性を本剤と比較した無作為化オープンラベル非劣性試験 (実施国: コロンビア)。

成人患者 (18 歳以上) を、1 対 1 の割合で AS/AQ 群と本剤群に無作為に割り付けた。本剤群では、1 錠中に artemether 80 mg 及び lumefantrine 480 mg *を含有する錠剤を 1 回 4 錠、初回 (0 時間) 及び初回投与後 8, 24, 36, 48, 60 時間の計 6 回 経口投与した。両群とも、投与開始後 Day 28 まで追跡した。いずれの投与群も無作為化症例数は 105 例であった。AS/AQ 群及び本剤群での平均体重はそれぞれ 63.9 kg, 65.3kg であった。

有効性の主要評価項目は、Day28 における原虫消失 (腋窩体温にかかわらない) により定義される adequate clinical and parasitological response (ACPR) とした。ACPR は AS/AQ 群で 100%, 本剤群で 99% であり、本剤群に対し AS/AQ 群の非劣性が示された (非劣性マージン 1.7%)。本剤群の 1 例 (1%) が Late parasitological therapeutic failure に該当した。発熱消失時間は AS/AQ 群で有意に短かった (p=0.002)。有害事象について、AS/AQ 群及び本剤群での腹痛の発現率はベースラインでそれぞれ 1.9%, 3.8% であったが、治療後はそれぞれ 1%, 13.3% であった (p<0.001)。いずれの群でも、入院や死亡例はみられなかった。

* 本剤が対照薬として用いられている試験であること及び投与群の用量記載から、各 20 mg, 120 mg の誤りと推測される。

【青年及び成人を対象とし、本剤群の症例数が 100 例以上であった試験】

(1) Safety and efficacy of lumefantrine-artemether (Coartem[®]) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Zambian adults. (Malar J. 2006; 21;5:73) (文献⁶)

合併症のない熱帯熱マラリア成人患者 (15-50 歳) を対象に、本配合剤の安全性及び有効性を sulfadoxine/pyrimethamine 配合剤 (SP) と比較した無作為化比較試験 (実施国: ザンビア)。

15-50 歳の患者を、ブロック無作為化により SP 群と本剤群に割り付けた。本剤群では、1 錠中に artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg を含有する錠剤を 1 回 4 錠、初回 (0 時間) 及び初回投与後 8, 24, 36, 48, 60 時間の計 6 回, creamy snack と共に経口投与した。割付け薬は患者の最終登録時まで開示されなかった。両群とも、投与開始後 Day 45

まで追跡した。無作為化症例数はそれぞれ 486 例、485 例であり、うち 83 例、72 例が Day 45 の時点で追跡不能であった。SP 群及び本剤群での平均体重は、それぞれ 56.4 kg、56.3 kg であった。

両群とも忍容性は良好であった。SP 群と比べて本剤群において、発熱は Day 3 に有意に低下し [本剤群 0.9% (4/455), SP 群 3.5% (15/433), $p=0.007$], Day 45 のヘモグロビン値は有意に高かった (本剤群 134 g/L, SP 群 130 g/L, $p=0.02$)。ほぼ全ての臨床症状が、SP 群と比べて本剤群でより早く消失した。新規の感染率は両群間で同程度であった。WHO 基準に基づく Early Treatment Failure (ETF), Late Clinical Failure (LCF), 及び Late parasitological failure (LPF) を判定した結果、いずれも本剤群と比べて SP 群で有意に高かった。

<日本における臨床試験等※>

(1) First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. (Jpn J Infect Dis. 2009; 62(2):139-41) (文献⁷)

日本での輸入マラリアの Artemether-lumefantrine (AL 剤) による最初の治療失敗例として、治療後に熱帯熱マラリア原虫の再燃を認めた症例を報告する。

患者は 58 歳の日本人男性で、3 ヶ月間シエラレオネに滞在し、帰国後に 2 日間発熱性疾患に罹患した。その後、高熱、全身疲労及び心窩部痛のため入院した。患者は A 型肝炎、デング熱及び胃潰瘍の既往歴があり、マラリア予防薬を服用したことはなかった。入院時の体温は 38.6 度であり、末梢血塗抹検査で熱帯熱マラリア原虫 (寄生率 2.78%) を認めた。AL 剤 4 錠を 0, 7, 24, 37, 48, 61 時間後の計 6 回投与した。投与 37 時間以内の血液検査でマラリア原虫は陰性となり、解熱した。投与 61 時間後には臨床的な改善が認められた。しかし、最初の入院から 21 日後に、患者は 39.3 度の発熱で再入院した。末梢血塗抹検査で熱帯熱マラリア原虫 (寄生率 0.52%) を認めた。アフリカで第一選択薬として推奨されている Atovaquone/Proguanil 合剤の投与により、投与 3 日後に患者の症状は改善し、血液検査でマラリア原虫は陰性となった。

患者は、AL 剤のいずれの投与時も脂肪食なしで空腹状態であり、本症例の治療失敗は、Lumefantrine の吸収率の低さ及び血漿中濃度の低さに起因すると考えられた。カンボジアでの試験では、AL 剤を脂肪食と共に服用することで治療成功率が 15% 上昇し、Lumefantrine の血漿中濃度は、治療失敗例と比べて治療成功例で高いことが示されている。AL 剤は、日本で承認されていないため、現在一般的には用いられていないが、薬物耐性マラリアの治療に対し、最も有望な選択薬と考えられる。AL 剤による効果的な治療のためには、適切な投与量を投与すること、及び患者に脂肪食と同時に服用するように適切な服薬指導をすることが必要である。

(2) わが国で初めて Artemether-Lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの 1 症例 (感染症学雑誌 77 巻 1 号, 34-37) (文献⁸)

国内で初めて Artemether-Lumefantrine (Coartem, Novartis) を使用し、良好な経過をたどった輸入熱帯熱マラリアの 1 症例を報告する。

患者は 42 歳女性で、主訴は発熱、10 年前に熱帯熱マラリアの既往歴があった。2000 年 5 月からガーナに滞在し、2002 年 3 月 30 日の帰国途中から、全身倦怠感が出現した。3 月 31 日に 37.6 度の発熱及び関節痛（肩、腰、背中）を認めた。4 月 1 日には 38.6 度まで発熱し、頭痛が出現した。4 月 2 日より悪寒、嘔気が出現し、熱は 39.2 度まで上昇した。入院後の末梢血塗抹検査で熱帯熱マラリア原虫を認めた。第 1 病日にメフロキン（1錠につき塩酸メフロキン 275mg 含）4 錠を 1 回内服した。内服約 7 時間後に嘔吐が見られた。第 3 病日の末梢血塗抹検査ではマラリア原虫赤血球寄生率は減少したが、夜半より再度 39.4 度の発熱が出現し、頭痛・嘔気・倦怠感も増強した。第 4 病日にはマラリア原虫寄生率は再上昇した。メフロキン耐性熱帯熱マラリアを考え、第 4 病日昼より Coartem の内服を開始した。投与量は 1 回 4 錠（1 錠につき Artemether 20mg, Lumefantrine 120mg 含）とし、0, 12, 24, 36, 48, 60 時間目に服用した。初回内服直後より著明に解熱し、同日夜の末梢血塗抹検査では若干のマラリア原虫を認めたが、第 5 病日朝には完全に消失した。頭痛・嘔気・倦怠感などの症状も徐々に軽快し、第 11 病日にはすべて消失した。その後再燃は認めず、熱帯熱マラリアは治癒した。患者は、入院時より熱帯熱マラリアに伴うと考えられる肝脾腫と肝機能障害を認めた。経過中肝機能は更に悪化し、第 9 病日には AST 230 IU/dl, ALT 381 IU/dl となった。経過からメフロキンによる薬剤性肝機能障害を疑い、経過観察したところ AST/ALT 値は正常化し肝腫大も改善した。その他重篤な合併症は認めなかった。

本症例は早期に熱帯熱マラリアの診断がつき、直ちにメフロキンによる治療を開始したが、症状が遷延したため、メフロキン耐性熱帯熱マラリアと判断した。Coartem の追加投与を行い、副作用もなく非常に良好な治療経過が得られた。

(3) アーテメター／ルメファントリン合剤投与後に熱帯熱マラリアの再燃を認めた 1 例 (感染症学雑誌 87 巻臨増, 335) (文献⁹⁾)

熱帯熱マラリアをアーテスネート (ARS) 坐剤及びアーテメター／ルメファントリン合剤 (AL 剤) にて加療後に再燃を認めた症例を報告する。

患者は 32 歳の日本人男性で、ウガンダに 4 年間滞した後帰国した。帰国後 3 日目より 7 日間持続する発熱を主訴に受診し、血液塗抹所見（寄生率 7.3%）及び身体・検査所見より重症熱帯熱マラリアと診断された。ARS 坐剤投与を行ったが 40 分後に排便を認め、薬剤吸収不十分の可能性も考慮して AL 剤の投与も行った。治療開始 39 時間後に寄生率 0% となり、2 週間後に退院となった。しかし、退院後 6 日目より発熱が出現、退院後 8 日目の外来受診時には再度熱帯熱マラリア原虫塗抹検査が陽性となった（寄生率 0.64%）。メフロキン内服で加療、第 3 病日には寄生率 0% となった。本症例では副作用の多いキニーネ静注を避け、ARS 坐剤及び AL 剤にて加療を行ったが、十分な経口摂取が困難であった病初期に AL 剤投与が必要となったため、高脂肪食同時摂取により吸収が改善されるルメファントリンの血中濃度上昇が不十分であった可能性も考えられた。本邦では重症マラリアの治療初期のキードラッグとなる静注 ARS の使用が困難であり、今後治療体制の改善が望まれる。

(4) 合併症のない熱帯熱マラリアにおけるアーテメター・ルメファントリン合剤の使用経験 (感染症学雑誌 83 巻 2 号, 176) (文献 10)

2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに国立国際医療センター渡航者健康管理室で合併症のない熱帯熱マラリアと診断され、ヒューマンサイエンス振興財団「熱帯病治療薬研究班」が保管する AL 合剤(リアメット錠, 1 錠中にアーテメター 20mg・ルメファントリン 120mg を含む, ノバルティス社製)を服用(1 回 4 錠を計 6 回)した日本人患者 4 名に対し, 治療効果と副反応について調査した。

対象となった患者の推定感染地は, ナイジェリア, シエラレオネ, ブルキナファソ, ベナンであった。治療前原虫数の中央値は 78,500/μL (12,700~194,000) であった。入院により経過観察が行われ, 発熱消失時間及び原虫消失時間の中央値はそれぞれ 36 (24~62) 時間, 30 (20~62) 時間であった。1 例に再燃(治療開始後 21 日目)を認めた。薬剤使用との関連が推定される副反応を認めなかった。

合併症のない熱帯熱マラリアにおいて, AL 合剤は, 発熱消失時間及び原虫消失時間が短く, しかも忍容性が高いと考えられた。再燃の原因として, 空腹時の内服によりルメファントリンの血中濃度が維持されなかったことが考えられた。

※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

合併症のない成人熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性及び安全性に関するメタ解析及び総説につき, PubMed を用いて, 下記の検索式を用いて検索を行った(2014 年 2 月 28 日時点)。

メタ解析 : (((((((Meta-analysis) AND Malaria, Falciparum/drug therapy) AND artemether) AND lumefantrine) AND uncomplicated) AND English[Language])) AND adult

総説 : (((((((Review) AND Malaria, Falciparum/drug therapy) AND artemether) AND lumefantrine) AND uncomplicated) AND English[Language])) AND adult

メタ解析の検索では 3 報の文献が該当した。このうち, 他の抗マラリア薬を評価したメタ解析 1 報は, 本剤については対照薬の一部としての情報に限られるため除外した。小児が対象に含まれているが, 小児と成人の成績が別々に示されている報告 1 報 (文献 11), 及び青年と成人を対象にした試験を用いたメタ解析 1 報 (文献 12) の計 2 報について記載した。

総説の検索では 5 報が該当し, 本剤に特化した総説は 4 報であった。主に小児について記載された 1 報, アフリカでの食事と本剤の有効性に関する 1 報, 及び内容の詳細が英語で確認できない 1 報を除き, 残る 1 報 (文献 13) について記載した。

(1) Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria: A Pooled Analysis. (Am J Trop Med Hyg. 2011; 85(5):793-804) (文献 11)

合併症のない熱帯熱マラリアに罹患した成人又は小児患者, もしくはその両方を対象

に、本剤が推奨される投与方法（1日2回、3日間）で投与され実施された7つの臨床試験の pooled 解析。

7試験のうち、6試験はマラリア流行地域（タイ、アフリカ）で実施され、1試験は欧州の免疫のない成人旅行者及びコロンビアのマラリア非流行地域の患者を対象に実施された。いずれの試験でも、体重に応じた本剤の用量が投与された（1回あたり 5-<15 kg では1錠、15-<25 kg では2錠、25-<35 kg では3錠、35 kg 以上では4錠）。

結果 [成人（16歳超）での成績]：対象患者数は647例で、有効性解析対象例数は599例、安全性解析対象例数は647例、試験完了例の割合は、有効性解析対象例では84.8%（508/599）、安全性解析対象例では83.3%（539/647）であった。体重は34-119 kgの範囲であった。

評価可能な対象集団での28日後の治癒率は97.1%（495/510）であった。原虫消失時間は42.3時間（中央値）で、48時間以内の消失率は78.6%であった。また、発熱消失時間は28.5時間（中央値）であった。血中にガメトサイトが検出された患者の割合は、治療開始時に9.7%（58/596）であったが治療開始7日後以降に4.2%（23/554）に減少した。安全上問題となる所見はみられなかった。死亡例はなく、重篤な有害事象は1.4%（9/647）の患者に発現した。本剤投与は、成人において、高い治癒率と早期の原虫消失、発熱消失及びガメトサイトの消失を示し、かつ優れた安全性及び忍容性を示した。

(2) Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adolescents and adults: A pooled analysis of individual patient data from randomized clinical trials. (Acta Trop. 2006; 100:41-53) (文献12)

合併症のない熱帯熱マラリアに罹患した成人及び青年患者（12歳超）において、本剤の6回投与が4回投与に優れることを示すために無作為化試験11試験の成績をpoolした解析。ほとんどの試験がアジアで実施された。

結果：対象例数は、本剤（1錠中に artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg 含有）を1回4錠、3日間で6回投与する群（一部5日間で6回投与を含む）598例、2日間で4回投与する群770例、対照薬投与群717例であった。

6回投与群の Intent-to-treat (ITT) 解析対象例数は597例、28日後治癒率の評価可能な対象集団例数は440例、安全性解析対象例数は495例であった。6回投与群での中止率は11.7%であり、4回投与群（31.0%）に比べ著しく低かった。6回投与群での体重の中央値（範囲）は50.0 kg（30-90 kg）であった。

28日後の治癒率（PCR-corrected）は、4回投与群の ITT 解析対象集団で74%、評価可能な対象集団で87%であったのに対し、6回投与群ではそれぞれ87%、97%であった（いずれも $p < 0.0001$ ）。また、対照薬のうち、最も使用頻度の高かった mefloquine/artesunate 投与での治癒率は、それぞれ87%、99%であった。6回投与群での原虫消失時間は42.0時間（中央値）で、48時間以内の消失率は85.9%であった。また、発熱消失時間は29.0時間（中央値）であった。6回投与群での忍容性は良好で、4回投与群と著しい差異はなかった。以上より、成人及び青年患者に対する本剤の6回投与は、4回投与に比べて安全性を損なうことなく、より有効である。

(3) Artemether/lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. (Expert Opin Pharmacother. 2007; 8(1):75-94) (文献¹³)

Artemether/lumefantrine (AL) は現時点で、合併症のない熱帯熱マラリアに対する治療として世界保健機関 (WHO) によって推奨される、唯一の ACT (artemisinin 誘導体を基盤とした併用療法) の固定用量配合剤である。サハラ砂漠以南のアフリカや、東南アジアの多剤耐性熱帯熱マラリア流行地域の両方で有効であることが示されており、現在様々な国で合併症のない熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として推奨されている。本総説では、臨床薬理、有効性、種々の状況下での実臨床での有効性を中心にレビューした。また、特にアフリカでの本剤の普及にあたり、本剤の購入や配布のプロセスが公的に不十分であることにより、本剤による治療を最も必要とする人々に本剤が届かないことがないようにという観点から、政府機関が直面する問題点についても強調した。

結論として、既存のデータから AL は非常に有効な ACT の固定用量配合剤であり、マラリア流行地域において薬剤耐性熱帯熱マラリアまん延の鈍化に有益であると考えられる。AL は用法がやや複雑でアドヒアランスに問題を生じうるが、比較的安全で忍容性も良好であると考えられる。栄養失調、高齢者、AIDS 感染患者などで本剤を最適に使用するため、これらの部分集団における薬物動態試験や安全性データがさらに求められる。また、lumefantrine のバイオアベイラビリティを上昇させるために、容易に入手可能な食物を特定すべきである。本剤の 4 回投与はアドヒアランスの観点から有用と考えられるが、本剤の購入の点からはより複雑になる可能性がある。これらの 2 つの要素のうちどちらが本剤の配布に大きな悪影響を与えるかの研究が望まれる。

(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>

要望書記載のもの以外特になし

<日本における教科書等>

記載なし

(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>

海外における代表的なガイドラインを以下に示した。

1) Guidelines for the treatment of Malaria (2nd edition, WHO) (文献³)

7. TREATMENT OF UNCOMPLICATED P. FALCIPARUM malaria

To counter the threat of resistance of P. falciparum to monotherapies, and to improve treatment outcome, WHO recommends that artemisinin-based combination therapies be used for the treatment of uncomplicated P. falciparum malaria.

(中略)

In summary, the ACT options now recommended for treatment of uncomplicated falciparum malaria in alphabetical order are:

- artemether plus lumefantrine,
- artesunate plus amodiaquine,
- artesunate plus mefloquine,
- artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine,
- dihydroartemisinin plus piperazine.

(中略)

7.5.1 Artemether plus lumefantrine

This is currently available as a fixed-dose formulation with dispersible or standard tablets containing 20 mg of artemether and 120 mg of lumefantrine.

Therapeutic dose. The recommended treatment is a 6-dose regimen over a 3-day period. The dosing is based on the number of tablets per dose according to pre-defined weight bands (5–14 kg: 1 tablet; 15–24 kg: 2 tablets; 25–34 kg: 3 tablets; and > 34 kg: 4 tablets), given twice a day for 3 days. This extrapolates to 1.7/12 mg/kg body weight of artemether and lumefantrine, respectively, per dose, given twice a day for 3 days, with a therapeutic dose range of 1.4–4 mg/kg of artemether and 10–16 mg/kg of lumefantrine.

2) Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (2013, CDC, US) (文献 14)

For *P. falciparum* infections acquired in areas with chloroquine resistance, four treatment options are available. The first two treatment options are atovaquone-proguanil (Malarone) or artemether-lumefantrine (Coartem). These are fixed dose combination medicines that can be used for non-pregnant adult and pediatric patients. Both of these options are very efficacious.

Treatment table (updated July 1, 2013)

Recommended dose and regimen

B. Artemether-lumefantrine (Coartem™)

1 tablet = 20mg artemether and 120 mg lumefantrine

A 3-day treatment schedule with a total of 6 oral doses is recommended for both adult and pediatric patients based on weight. The patient should receive the initial dose, followed by the second dose 8 hours later, then 1 dose po bid for the following 2 days.

5 - <15 kg: 1 tablet per dose

15 - <25 kg: 2 tablets per dose

25 - <35 kg: 3 tablets per dose

≥35 kg: 4 tablets per dose

3) UK malaria treatment guidelines (2007) (文献 15)

There are 3 main therapeutic options for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in adults in the UK: oral quinine plus doxycycline (or quinine plus clindamycin in certain

circumstances), co-artem (artemether-lumefantrine- Riamet) or atovaquone-proguanil (Malarone). All are equally effective.

(中略)

Treatment regimens for uncomplicated malaria in adults

- Oral quinine sulphate 600 mg/8h for 5-7 days plus doxycycline 200 mg daily (or clindamycin 450 mg/8h for pregnant women) for 7 days
- Atovaquone-proguanil (Malarone): 4 ‘standard’ tablets daily for 3 days or
- Co-artem (Riamet): if weight > 35 kg, 4 tablets then 4 tablets at 8, 24, 36, 48 and 60 h

<日本におけるガイドライン等>

1) 熱帯病治療研究班 寄生虫薬物治療の手引き (2010) (文献 16)

合併症のない熱帯熱マラリア

アーテメター20mg/ルメファントリン 120mg 合剤

1回4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後の計6回食事とともに内服。

(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

要望書に記載された資料に関して、概略を以下に記載した。

ヒューマンサイエンス振興財団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 (KHA2031)」研究分担報告書 稀少疾病治療薬による国際感染症 (新興再興感染症) の治療 (文献 17)

本剤が日本人熱帯熱マラリア 10 例 (合併症のない熱帯熱マラリア 7 例, 重症マラリア 3 例) に使用され, 合併症のない熱帯熱マラリア患者 7 例における発熱消失時間および原虫消失時間の中央値はそれぞれ 25 (22-62) 時間, 36 (8-62) 時間であった。1 例に再燃 (治療 21 日目) を認めた。

合併症のない熱帯熱マラリア患者 7 例において, 有害事象として頭痛 (3 例), 嘔吐 (1 例), 下痢 (1 例) が報告されたが, 薬剤使用との関連は認められなかった。

合併症のない熱帯熱マラリアでは, 発熱および原虫消失時間が短く, メフロキンにみられるような精神神経症状などの副反応を認めなかったことから, 今後有用な薬剤と考えられた。

(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>

要望効能・効果は「マラリア 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」である。

一方, 本剤の主要国での承認効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に限定されている。熱帯熱マラリア以外のマラリア (三日熱, 四日熱, 卵形) に対する本剤の有効性及び安全性は十分に評価・検討されていない。また, 熱帯病治療薬研究班の治療の手引きにおいても本剤の適応は「合併症のない熱帯熱マラリアで薬剤耐性が予想される場

合」としている。

以上のことから、本邦における本剤の効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

本剤の有効性及び安全性はアジア、アフリカ、南米など異なる地域で実施された複数の臨床試験から同様の結果が確認されており、人種・地域による明確な差異は認められていないことから、海外主要国での承認用法・用量を参照して本邦での用法・用量を同様に設定することは可能と考える。

要望用法・用量は「通常体重の成人では4錠／回を0, 8, 24, 36, 48時間（3日間）に投与する。1回あたりの投与量は、体重が31～40kgの場合は3錠、40kgを超える場合は4錠とする。」である。また、熱帯病治療薬研究班の治療の手引きでは本剤の用法・用量を「1回量として4錠を、0, 8時間後、24時間後、36時間後、48時間後、60時間後の計6回投与。グラス一杯の水および食物とともに服用するが、グレープフルーツを一緒に飲んではない。」としている。

一方、合併症のない熱帯熱マラリアに対する本剤の海外主要国での承認用法・用量（成人）の概略は以下のとおりである。

国	1回あたりの錠数	用法
米国	体重35kg以上の成人（16歳以上）：4錠 体重35kg未満の場合は、以下の小児の用量を適用する • 5kgから15kg未満：1錠 • 15kgから25kg未満：2錠 • 25kgから35kg未満：3錠 • 35kg以上：4錠	0, 8時間後、その後2日間1日2回（朝・夕）、食事と共に服用
英国・ 独国・ 仏国	体重35kg以上の小児及び成人：4錠	0, 8, 24, 36, 48, 60時間後、食事又は乳製品飲料と共に服用

投与量については、本剤の承認申請を目的として実施した臨床試験では、成人における1回あたりの投与量は4錠であり、3錠以下を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。また、いずれの地域の臨床試験でも有効性及び忍容性は良好であり、各地域で成人に対する1回あたり4錠投与の有用性に大きな差はない。よって、成人における1回あたりの投与量は4錠とすることが妥当と考える。

投与期間については、2日間（4-dose regimen）あるいは3日間（6-dose regimen）投与での有効性及び安全性を検討した結果、3日間（60時間）投与でより有効性が高く、忍容性も良好であったことから、各国で3日間（60時間）投与で承認されており、本邦においても3日間（60時間）投与が妥当と考える。

また、artemether, lumefantrine いずれも食事によって吸収及びバイオアベイラビリティが

上昇することから、マラリア患者を対象としたほとんどの臨床試験は、可能な限り本剤を食事と共に服用することを推奨して実施されており、海外主要国でも食事と共に服用することとして承認されている。

以上のことから、本邦における本剤の用法・用量は「通常、成人には1回4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後の計6回、食事と共に服用する」とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、成書及び各種ガイドラインで合併症のない急性熱帯熱マラリアにおける第一選択として推奨される ACT (Artemisinin-based Combination Therapy) の固定用量配合剤であり、有効性、忍容性いずれも良好である。

現在国内で承認・販売されているマラリア治療薬は、メフロキン塩酸塩錠、キニーネ塩酸塩水和物、及びアトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠の3種類のみであり、artemisinin系薬剤は未承認である。

本剤が国内で承認された場合は唯一の artemisinin 系薬剤を含む配合剤となることから、合併症のない急性熱帯熱マラリアの第一選択薬に位置づけられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は、合併症を伴わない熱帯熱マラリアに対する治療薬として1999年に発売されて以来、アジアを含む世界80カ国以上で広く使用されている。地域による本剤の有効性あるいは安全性に大きな差はなく、十分な使用経験が蓄積されている。成人においては熱帯病治療薬研究班により、10名（うち合併症のない熱帯熱マラリア7例）の日本人における有効性及び安全性が検討されており^(文献¹⁷⁾)、海外試験成績と明らかな差異はみられていない。

また、国内のマラリア患者数は年間60名前後であり、そのうち熱帯熱マラリア患者数は30-40名と極めて限られている。加えて、日本では現在土着マラリアの発生はなく、実質的にすべて熱帯・亜熱帯地域への渡航者における輸入感染症であること、重症化及び死亡を防ぐためには速やかな治療が必要であり、使用可能な薬剤による治療が優先されるべきであること等から、本剤の有効性及び安全性を評価する国内臨床試験の実施は極めて困難である。

以上より、海外臨床試験成績と国内の熱帯病治療薬研究班により蓄積された治療成績をもって、本剤の当該適応に対する承認の可否を評価することで、日本人患者における有効性及び安全性について評価することが妥当と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. [World Health Organization. (2013)] World malaria report 2013; Geneva: WHO.

2. [木村幹男 (2002)]マラリアにおける診断と治療の現況.感染症学雑誌; 76(8):585-93.
3. [World Health Organization. (2010)] Guidelines for the treatment of malaria 2nd edition; Geneva: WHO.
4. [Pareek A, Chandurkar N, Srivastav V, et al. (2013)] Comparative evaluation of efficacy and safety of artesunate-lumefantrine vs. artemether-lumefantrine fixed-dose combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Trop Med Int Health; 18(5):578-87.
5. [De la Hoz Restrepo F, Porras Ramírez A, Rico Mendoza A, et al. (2012)] Artesunate + amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Colombian Pacific region: a noninferiority trial. Rev Soc Bras Med Trop; 45(6):732-8.
6. [Mulenga M, VanGeertruyden JP, Mwananyanda L, et al. (2006)] Safety and efficacy of lumefantrine-artemether (Coartem[®]) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Zambian adults. Malar J; 5:73.
7. [Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, et al. (2009)] First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. Jpn J Infect Dis; 62:139-41.
8. [石崎有澄美, 菊池嘉, 畑生俊光, 他 (2003)] わが国で初めて Artemether-Lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの 1 症例.感染症学雑誌; 77(1):34-7.
9. [古川恵太郎, 早川佳代子, 谷崎隆太郎, 他(2013)] アーテメター／ルメファントリン合剤投与後に熱帯熱マラリアの再燃を認めた 1 例.感染症学雑誌; 87:335.
10. [加藤康幸, 水野泰孝, 竹下望, 他(2008)] 合併症のない熱帯熱マラリアにおけるアーテメター・ルメファントリン合剤の使用経験.感染症学雑誌; 83(2):176.
11. [Makanga M, Bassat Q, Falade CO, et al. (2011)] Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria: A Pooled Analysis. Am J Trop Med Hyg; 85(5):793-804.
12. [Mueller EA, van Vugt M, Kirch W, et al. (2006)] Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adolescents and adults: A pooled analysis of individual patient data from randomized clinical trials. Acta Trop; 100:41-53.
13. [Kokwaro G, Mwai L, Nzila A. (2007)] Artemether/lumefantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Expert Opin Pharmacother; 8(1):75-94.
14. [Centers for Disease Control and Prevention (2013)] Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). ; Atlanta, GA: CDC.
15. [Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. (2007)] UK malaria treatment guidelines. J Infect; 54(2):111-21.
16. [ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業 (2010)] 寄生虫薬物治

療の手引き-2010- 改訂第 7.0 版. 東京.

17. [加藤康幸] 稀少疾病治療薬による国際感染症（新興再興感染症）の治療 ヒューマンサイエンス振興財団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（KHA2031）」研究分担報告書