

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; 厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築 (H25-医療技術-指定-012)」)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アーテメター／ルメファントリン合剤</p>
	<p>販売名</p>	<p>Riamet Tablet (英, 独, 仏, 豪), Coartem Tablet (米)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Novartis 社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本感染症学会 日本熱帯医学会 日本寄生虫学会 (選定理由) マラリアの治療に関わる医師が会員に多いため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望する用法・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。 体重別の投与量は、下記のとおりである。 5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 本薬剤の成人に対する用法・用量は別に要望書を提出済み。
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約10人/年 <推定方法> 感染症発生動向調査による年間のマラリア報告数が70名前後で推移しており、うち小児例は10%未満であることから	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	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(致死的な疾患) <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) マラリアは熱帯・亜熱帯地域へ出かける場合に罹患する感染症のうちで、頻度の高さと重篤性の故に、最重要疾患に位置づけられている。 マラリアの中でも熱帯熱マラリアは短期間で、脳症、急性腎不全、肺水腫/ARDSなどの合併症を生じ(重症マラリア)、生命の危険が高い疾患である。しかも熱帯熱マラリアでは薬剤耐性が深刻であり、早期に最適な抗マラリア薬による治療を開始する必要がある。	
	2. 医療上の有用性	

	<p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>我が国でマラリア治療薬として承認されているのは、キニーネ（販売名：塩酸キニーネ「ホエイ」）、メフロキン（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（販売名：マラロン配合錠）の3種類である。キニーネは特有の副作用（耳鳴など）が多いために忍容性が低く、また効果が低下しつつあるために他の薬剤と併用せざるを得なくなっている。メフロキンは他の薬剤に比べて精神神経症状の副作用発現頻度が高く、国外では予防のみに使用される傾向にある。アトバコン／プログアニル合剤は予防と治療の適応があり、2013年2月に販売され、国内での使用経験が蓄積されつつある。</p> <p>熱帯熱マラリアにおいては、薬剤耐性株の分布拡大が懸念されている。本薬剤は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）は流行地における第一選択薬として推奨している。欧米など先進国の状況を見ても、本薬剤の導入が進み、標準療法に位置づけられるようになってきた。わが国においても、アトバコン・プログアニル合剤、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、特に薬剤耐性マラリアが疑われる患者の治療において、本薬剤の有用性が期待できる。</p>
備考	<p>本研究班では以前から本薬剤を国内導入し、マラリア患者に使用した実績があるが、効果と安全性に優れていることを確認している。</p>

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1697 1385 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>販売名（企業名） Coartem Tablet 20/120 mg（Novartis 社）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 合併症のない熱帯熱マラリア</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 通常、小児には1回1錠～4錠を計6回投与する。2回目は初回の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。</td> </tr> </tbody> </table>	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 Tablet 20/120 mg（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1回1錠～4錠を計6回投与する。2回目は初回の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。
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 Tablet 20/120 mg（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1回1錠～4錠を計6回投与する。2回目は初回の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。								

		5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠
	備考	
英国	販売名（企業名）	Riamet Tablet 20/120 mg（Novartis 社） Riamet Dispersible tablet 20/120 mg（Novartis 社）
	効能・効果	マラリア
	用法・用量	通常，小児には1回1錠～4錠を計6回投与する．2回目は初回の8時間後，3回目以降は朝夕2回投与する．体重別の投与量は、下記のとおりである． 5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠
	備考	
独国	販売名（企業名）	Riamet Tablet 20/120 mg（Novartis 社）
	効能・効果	マラリア
	用法・用量	通常，小児には1回1錠～4錠を計6回投与する．2回目は初回の8時間後，3回目以降は朝夕2回投与する．体重別の投与量は、下記のとおりである． 5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Riamet Tablet 20/120 mg（Novartis 社）
	効能・効果	マラリア
	用法・用量	通常，小児には1回1錠～4錠を計6回投与する．2回目は初回の8時間後，3回目以降は朝夕2回投与する．体重別の投与量は、下記のとおりである． 5～14 kg 1錠

			15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠	
		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 Tablet 20/120 mg（Novartis 社） Riamet Dispersible tablet 20/120 mg（Novartis 社）	
		効能・効果	マラリア	
		用法・用量	通常，小児には1回1錠～4錠を計6回投与する．2回目は初回の8時間後，3回目以降は朝夕2回投与する．体重別の投与量は、下記のとおりである。 5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠	
		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に下線）	
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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		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>

1) 2014年1月22日にPubMedにおいて、‘artemether-lumefantrine’ ‘malaria’ ‘treatment’ ‘clinical trial’ ‘child’ で検索し抽出された文献のうち、要望用法・用量で行われ、本邦承認薬（成人のみの薬剤を含む）との比較試験である下記の1つの試験を記載した。

<海外における臨床試験等>

Achan, et al. Effectiveness of quinine versus artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: randomised trial. BMJ 2009;339:b2763.

概要) 熱帯熱マラリアに罹患したウガンダの小児（月齢6～59）175名に本薬剤とキニーネが使用されたランダム化非盲検試験。治療28日後における本薬剤使用患児の治癒率は96%であったのに対し、キニーネのそれは64%であった。副反応には差を認めなかった。

<日本における臨床試験等※>

小児におけるデータなし。

※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) Makanga, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a pooled analysis.

概要) 7 試験の解析で, 小児 (16 歳以下) マラリア患者 814 名の治療 28 日後の治癒率は 97.3%であった. 重篤有害事象は 1.3%に認めたが, 安全性に問題なしと考えられた.

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition

合併症のない多剤耐性熱帯熱マラリアに対し, アーテメター1.9 mg/ルメファントリン 9 mg を 1 日 2 回 3 日間投与.

<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>

1) WHO Guidelines for the treatment of malaria (2010)

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.

体重別の投与量は, 下記のとおりである.

5~14 kg 1錠

15~24 kg 2錠

25~34 kg 3錠

>34 kg 4錠

<日本におけるガイドライン等>

記載なし.

(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

小児においては, 使用経験なし.

(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) 合併症のない熱帯熱マラリアに対して、国外で本薬剤は第一選択薬の一つとなっている。
- 2) 非熱帯熱マラリアにおいて推奨されないのは、安価で安全性の高いクロロキンが承認されていることによるものと考えられる。
- 3) クロロキンによる薬害が発生し、販売されていないわが国の現状を考えると、本薬剤は熱帯熱マラリアに限定せず、全ての原虫種によるマラリアに使用されてもよいと考える。

<要望用法・用量について>

国外各国において、用法・用量に大きな違いがないため、要望用法・用量もそれに準じた。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 本邦で小児への使用が承認されている抗マラリア薬は、アトバコン／プログアニル合剤のみである。
- 2) アトバコン／プログアニル合剤などの薬剤に耐性を示すマラリアの治療に有益と考えられる。
- 3) アトバコン／プログアニル合剤に比べて、解熱や原虫消失に要する時間が一般に短いことから、原虫寄生率の高い患者において、治療効果が優れていると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

マラリアが稀少疾患であり、さらに小児の患者は少ないことから、本邦で臨床試験を実施するのはきわめて難しい。有効性及び安全性は国外の十分なデータがあると考えられる。薬事承認にあたっては、厚生労働科学研究費補助金による熱帯病治療薬研究班の日本人成人における治療成績も活用するのが望ましいと考える。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) WHO Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition (2010)
- 2) Achan, et al. Effectiveness of quinine versus artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: randomised trial. BMJ

2009;339:b2763.

- 3) Makanga, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis.